

OMS: monografie di
piante
medicinali

Volume 2



Organizzazione Mondiale della Sanità
Ginevra



Società Italiana di Fitoterapia
Siena

L'Organizzazione Mondiale della Sanità è un'agenzia specializzata delle Nazioni Unite, creata nel 1948, la cui missione è l'orientamento e il coordinamento internazionale delle questioni attinenti alla Sanità ed alla salute pubblica. Una delle funzioni istitutive dell'OMS è quella di fornire informazioni affidabili ed oggettive nel campo della salute umana, responsabilità che in parte viene svolta tramite un ampio programma di pubblicazioni.

Con le sue pubblicazioni, l'Organizzazione cerca di sostenere le strategie sanitarie nazionali e di rispondere ai problemi di salute pubblica più pressanti per le popolazioni di tutto il mondo. Per soddisfare i bisogni degli Stati Membri, a prescindere dal loro livello di sviluppo, l'OMS pubblica manuali pratici, guide e altro materiale per la formazione di particolari categorie di operatori sanitari, linee guida e standards applicabili a livello internazionale, rassegne ed analisi delle politiche sanitarie e dei programmi di ricerca e, infine, rapporti aggiornati con pareri tecnici e raccomandazioni per le autorità regolatorie. Queste pubblicazioni sono strettamente connesse con i fini istituzionali dell'Organizzazione, che comprendono la prevenzione e il controllo delle malattie, lo sviluppo di sistemi sanitari equi, fondati sull'assistenza primaria, e, infine, la promozione della salute dei singoli e delle comunità. Per progredire verso una migliore salute per tutti, sono necessari la diffusione globale e lo scambio di informazioni attinte dal patrimonio delle conoscenze e delle esperienze di tutti i Paesi Membri dell'OMS. È inoltre necessaria la collaborazione delle autorità preposte nel mondo ai problemi della salute e di coloro che occupano posizioni di rilievo nelle scienze biomediche.

Per garantire la massima disponibilità possibile di informazioni autorevoli e un orientamento sulle problematiche della salute, l'OMS assicura la più ampia circolazione internazionale delle sue pubblicazioni, di cui incoraggia la traduzione nelle diverse lingue e l'adattamento alle situazioni locali. Contribuendo alle attività di promozione e tutela della salute nonché alla prevenzione e al controllo delle malattie in tutto il mondo, i libri dell'OMS favoriscono il raggiungimento degli obiettivi dell'Organizzazione.

Copertina conforme all'originale

OMS: monografie di piante medicinali

VOLUME 2



*Società Italiana di Fitoterapia
Siena*



*Organizzazione Mondiale della Sanità
Ginevra*

Titolo originale: WHO monographs on selected medicinal plants - volume 2
Pubblicato da WHO Library Cataloguing in Publication Data, Geneva, Switzerland
Copyright © World Health Organization, 2002

Edizione Italiana realizzata su licenza rilasciata dalla World Health Organization, Ginevra, Svizzera, alla Società Italiana di Fitoterapia, Siena

Editore dell'Edizione Italiana: Edizioni Le Nuove Scritture, Abbiategrasso (MI)

Responsabile della qualità scientifica dell'Edizione Italiana:
Società Italiana di Fitoterapia, Siena

Coordinamento del progetto per l'Edizione Italiana: Luca Cozzi
Traduzione: Gian Gabriele Franchi, Patrizia Mancini e Lamberto Monti
Redazione: Lamberto Monti

Impaginazione: Annalisa Legnani
Fotolito: Studio Colore srl - Abbiategrasso (MI)
Stampa: Press Point srl - Abbiategrasso (MI)

1^a Edizione

Copyright per l'Edizione Italiana © Società Italiana di Fitoterapia, 2004
I diritti di riproduzione e di adattamento totale o parziale dell'Edizione Italiana,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i paesi

Finito di stampare
nel mese di maggio 2004
dalla Press Point - Abbiategrasso (MI)

Indice

Ringraziamenti	v
Introduzione	1
Note tecniche generali	3

Monografie *(in ordine alfabetico secondo il nome della pianta)*

Radix Altheae	5
Herba Andrographidis	12
Radix Angelicae Sinensis	25
Flos Calendulae	35
Flos Caryophylli	45
Rhizoma Cimicifugae Racemosae	55
Folium cum Flore Crataegi	66
Radix Eleutherococci	83
Aetheroleum Eucalypti	97
Folium Eucalypti	106
Cortex Frangulae	114
Folium et Cortex Hamamelidis	124
Semen Hippocastani	137
Herba Hyperici	149
Aetheroleum Melaleucaae Alternifoliae	172
Folium Melissae	180
Aetheroleum Menthae Piperitae	188
Folium Menthae Piperitae	199
Folium Ocimi Sancti	206
Oleum Oenotherae Biennis	217
Rhizoma Piperis Methystici	231
Cortex Pruni Africanae	246
Cortex Rhamni Purshianae	259
Flos Sambuci	269
Radix Senegae	276
Fructus Serenoae Repentis	285

Indice

Fructus Silybi Mariae	300
Herba Tanacetii Parthenii	317
Radix Urticae	329
Folium Uvae Ursi	342

Allegato 1

Partecipanti alla seconda consultazione sulle piante medicinali	352
--	-----

Allegato 2

Indice cumulativo (<i>in ordine alfabetico secondo il nome della pianta</i>)	354
---	-----

Allegato 3

Indice cumulativo (<i>in ordine alfabetico secondo il nome della parte della pianta utilizzata</i>)	356
---	-----

Ringraziamenti per l'edizione originale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Un particolare ringraziamento è dovuto ai Professori Norman R. Farnsworth, Harry H.S. Fong e Gail B. Mahady del WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA, per avere redatto e revisionato le monografie. Un ringraziamento ugualmente particolare è anche dovuto al Dr. Raymond Boudet-Dalbin del Laboratorio di Chimica Terapeutica presso l'Università René Descartes, Parigi, Francia, per aver disegnato le strutture chimiche per entrambi i volumi 1 e 2. La fotografia in copertina è stata gentilmente fornita dal Professor Kurt Hostettmann dell'Istituto di Farmacognosia e Fitochimica presso l'Università di Losanna, Losanna, Svizzera.

Riconoscendone l'apprezzabile lavoro, l'OMS ringrazia i circa 120 esperti provenienti da più di 50 paesi che hanno fornito commenti e segnalazioni sulle bozze dei testi, coloro che, attraverso la World Self-Medication Industry (una organizzazione non governativa che intrattiene relazioni ufficiali con l'OMS), hanno fornito commenti e coloro che hanno partecipato alla Second WHO Consultation on Selected Medicinal Plants tenutasi a Ravello (Salerno) nel marzo del 1999 (vedi Allegato 1).

Infine, l'OMS desidera ringraziare il Ministro italiano della Salute, l'Amministrazione Provinciale di Salerno, il WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine presso il Centro di Ricerche in Bioclimatologia e Medicina Naturale dell'Università Statale di Milano e l'Università Statale di Salerno, che hanno ospitato e finanziato la Second WHO Consultation.

Ringraziamenti per l'edizione italiana

Un ringraziamento deve essere rivolto al Prof. Umberto Solimene, WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine presso l'Università Statale di Milano, per aver facilitato i rapporti con l'OMS in ordine alla concessione alla Società Italiana di Fitoterapia, Siena, del copyright per l'edizione italiana del secondo volume delle monografie di piante medicinali, alla Professoressa Daniela Giachetti, Dipartimento di Scienze Ambientali – Sezione di Biologia Farmaceutica, Università di Siena, Presidente della Società Italiana di Fitoterapia, Siena, per avere promosso l'iniziativa e impegnato la Società nella sua realizzazione, al Professor Gian Gabriele Franchi, Dipartimento di Farmacologia "Giorgio Segre" dell'Università di Siena, per la collaborazione prestata nella traduzione e revisione dei testi, alla Dr.ssa Patrizia Mancini, Dipartimento Farmaco-Chimico-Tecnologico dell'Università di Siena, per la collaborazione prestata nella traduzione dei testi e al Dr. Lamberto Monti, Società Italiana di Fitoterapia, Siena, per essersi impegnato in tutte le attività scientifiche e organizzative necessarie per il compimento dell'opera.

Introduzione

Ruolo delle monografie OMS sulle piante medicinali

Il primo volume delle *WHO monographs on selected medicinal plants*, contenente 28 monografie, è stato pubblicato nel 1999. È gratificante il fatto che l'importanza di queste monografie sia stata riconosciuta. Per esempio, la Commissione Europea ha raccomandato il volume 1 agli Stati Membri come un autorevole riferimento per la qualità, la sicurezza e l'efficacia delle piante medicinali. Anche il Governo Canadese ha fatto una raccomandazione simile. Inoltre, come sperato, alcuni Stati Membri dell'OMS, quali il Benin, il Messico, il Sud Africa e il Vietnam, hanno sviluppato le loro monografie nazionali basandosi sul formato delle monografie OMS.

Le monografie OMS non sono esclusivamente un valido riferimento scientifico per le autorità sanitarie, gli scienziati e i farmacisti, ma possono interessare anche il grande pubblico. Esistono pochi dubbi sul fatto che continueranno a svolgere un importante ruolo nel promuovere nel mondo l'impiego appropriato delle piante medicinali.

Preparazione delle monografie per il volume 2

L'OMS ha presentato il volume 1 delle monografie nel corso dell'ottava International Conference on Drug Regulatory Authorities (ICDRA), tenutasi nel 1996 a Manama, Bahrain. Gli Stati Membri hanno richiesto lo sviluppo di ulteriori monografie e, di conseguenza, è cominciata nel 1997 la preparazione del secondo volume.

Nel corso della preparazione, il numero degli esperti coinvolti in aggiunta ai membri del WHO's Expert Advisory Panel on Traditional Medicine è aumentato significativamente in confronto con il volume 1. Allo stesso modo è notevolmente aumentato anche il numero delle autorità regolatorie in campo farmaceutico coinvolte nella preparazione. Il network globale realizzato fra i collaboratori attivi ha facilitato l'accesso alla letteratura e alle informazioni scientifiche, a beneficio della qualità e del numero complessivo delle monografie realizzate. Come nel caso del volume 1, anche le monografie del volume 2 sono state redatte presso il WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine presso l'Università dell'Illinois in Chicago, Stati Uniti d'America.

La seconda WHO Consultation on Selected Medicinal Plants è stata tenuta a Ravello, Salerno, Italia, nel marzo del 1999 con lo scopo di revisionare le bozze delle monografie e confezionare il testo finale. Venti fra esperti e autorità regolatorie farmaceutiche appartenenti a Stati Membri dell'OMS hanno partecipato a questo evento (vedi Allegato 1). Dopo approfondita discussione, 30 delle 31 bozze di monografie presentate sono state approvate per formare il volume 2. Alla successiva nona ICDRA tenutasi a Berlino, Germania, nell'aprile del 1999 sono state presentate le 30 bozze di monografie e gli Stati Membri hanno richiesto all'OMS di pubblicarle il più sollecitamente possibile.

Scopi e contenuto delle monografie.

Gli scopi che si prefiggono le monografie OMS sono stati chiaramente illustrati nell'introduzione del volume 1 e non è quindi necessario riportarli nuovamente qui. Tuttavia, è importante precisare che il termine "monografie" che compare nel titolo del volume ha esclusivamente un significato tecnico. Infatti, queste monografie non devono essere interpretate come monografie ufficiali di farmacopea.

Deve essere ulteriormente rimarcato che questa pubblicazione non intende sostituire i trattati ufficiali come le farmacopee, i formulari o altri documenti aventi valore legale. Inoltre, le descrizioni incluse nella sezione degli usi medicinali non devono essere intese come ufficialmente adottate o approvate dall'OMS. Esse derivano semplicemente dalla raccolta sistematica dei dati scientifici disponibili al momento della preparazione del volume e vengono presentate con lo scopo di facilitare lo scambio delle informazioni.

La descrizione delle diverse sezioni delle monografie viene fornita nelle Notizie tecniche generali. Al fine di facilitare l'accesso agli argomenti, sono stati posti alla fine del volume due indici cumulativi in forma di allegati. L'Allegato 2 elenca le monografie per ordine alfabetico del nome delle piante, mentre l'Allegato 3 le elenca per ordine alfabetico della parte della pianta utilizzata.

Dr. Xiaorui Zhang

Acting Coordinator

Traditional Medicine

Department of Essential Drugs and Medicine Policy

World Health Organization

Notizie tecniche generali

Queste monografie OMS non sono monografie di farmacopea. Il loro scopo è quello di fornire informazioni scientifiche sulla sicurezza, sull'efficacia e sul controllo/assicurazione di qualità di piante medicinali diffusamente impiegate al fine di facilitarne l'impiego appropriato negli Stati Membri dell'OMS, di fornire modelli che servano di aiuto agli Stati Membri per sviluppare loro proprie monografie o formulari di queste stesse e di altre medicine vegetali e di facilitare lo scambio delle informazioni sulla materia fra gli Stati Membri dell'OMS.

Il formato impiegato per il volume 2 fondamentalmente riproduce quello del volume 1. Tuttavia, al fine di mantenere raggruppate importanti sezioni, la sezione *Distribuzione geografica* precede ora la sezione *Descrizione*, mentre la sezione *Forme di dosaggio* compare prima della sezione *Posologia*.

La sezione *Definizione* riporta gli elementi identificativi della droga impiegata e il nome binomiale latino della pianta di partenza, in considerazione del fatto che il nome binomiale rappresenta attualmente il più importante criterio ai fini dell'assicurazione della qualità della droga stessa. I sinonimi latini riportati rispettivamente nelle farmacopee e i nomi comuni nelle sezioni *Sinonimi* e *Alcuni nomi comuni* sono i nomi che vengono impiegati in commercio o dai consumatori locali. La nomenclatura botanica non più impiegata viene posta, in base alle *International rules of nomenclature*, nella categoria dei sinonimi.

I nomi comuni elencati nelle monografie sono una selezione di quelli impiegati nei singoli paesi del mondo o in particolari aree dove la pianta medicinale è di impiego comune. L'elenco non è completo, ma rispecchia i nomi rinvenuti al momento della preparazione del volume in monografie ufficiali, nei libri di testo e nella banca dati Natural Products Alert (NAPRALERT) (una banca dati bibliografica basata sulle informazioni etnobotaniche, biologiche e chimiche internazionalmente disponibili sulle piante medicinali, sui funghi e sugli organismi marini al cui accesso è abilitato il WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine presso l'Università dell'Illinois in Chicago, USA).

La descrizione botanica dettagliata che si trova nella sezione *Descrizione* serve per l'assicurazione della qualità nelle fasi della raccolta delle piante e della loro lavorazione, mentre la descrizione della specifica parte della pianta impiegata in medicina (droga) – nella *Parte utilizzata* – serve per l'assicurazione della qualità nelle fasi di produzione e di commercializzazione. La sezione *Areale di diffusione* non è normalmente contemplata nei testi ufficiali, ma viene inclusa in queste monografie con lo scopo di aggiungere ulteriori informazioni utili per l'assicurazione della qualità.

Le sezioni *Tests di identificazione*, *Tests di purezza* e *Saggi chimici* sono tutte parti contenute con lo stesso nome nei testi ufficiali. Quando nei tests di purezza non si trovano specificati i limiti accettati, è necessario fare riferimento ai requisiti raccomandati dalle singole autorità nazionali.

Ogni pianta medicinale e droga contiene costituenti chimici attivi o comunque principali dotati di un profilo caratteristico che può essere impiegato per il controllo della qualità chimica e per l'assicurazione della qualità. Questi costituenti sono descritti nella sezione *Principali costituenti chimici*.

Le descrizioni incluse nella sezione *Usi medicinali* non devono essere considerate come ufficialmente adottate o approvate da parte dell'OMS. Esse rappresentano semplicemente una raccolta di dati scientifici disponibili al momento della preparazione del volume con lo scopo di favorire lo scambio delle informazioni. Gli usi medicinali sono categorizzati come usi avvalorati da dati clinici, usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale e in usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici.

La prima categoria riguarda le indicazioni terapeutiche che sono consolidate in alcuni paesi e che sono state validate da studi clinici documentati nella letteratura scientifica. Può trattarsi di studi controllati, randomizzati e in doppio cieco, di studi non controllati, di studi di coorte oppure di ben documentate osservazioni di applicazioni terapeutiche.

La seconda categoria riguarda gli usi medicinali che sono consolidati in molti paesi e sono descritti nelle farmacopee ufficiali o in monografie nazionali. Sono inclusi anche usi consolidati che possiedono una plausibile base farmacologica e che sono dimostrati da vecchi studi clinici che chiaramente necessitano di essere ripetuti. I riferimenti bibliografici che accompagnano le descrizioni suggeriscono fonti aggiuntive di informazioni che possono essere utili per valutare specifiche preparazioni vegetali. Gli usi riportati in questa categoria dovrebbero essere analizzati da esperti locali e operatori sanitari al fine di valutare la loro applicabilità nelle situazioni del luogo.

La terza categoria riguarda le indicazioni descritte in farmacopee non ufficiali o in altri testi oppure che è noto essere tradizionalmente applicate, ma che mancano di dati scientifici che le giustifichino. L'impiego dei rimedi vegetali per queste indicazioni deve essere attentamente valutato tenendo conto delle possibili alternative.

La sezione *Farmacologia sperimentale* riporta solo i risultati di indagini che sostengono o non sostengono gli usi medicinali citati sopra. In questa sezione compaiono brevi sommari degli studi meglio condotti. I dati sperimentali non associati agli usi medicinali descritti non sono stati presi in considerazione al fine di non creare confusione.

I dettagli inclusi nella sezione *Bibliografia* sono stati controllati visionando gli articoli originali ogni volta che è stato possibile. Tuttavia, le coordinate bibliografiche sono incomplete quando le fonti originali sono risultate non reperibili. Nel caso degli articoli non in lingua Inglese, il titolo è riportato nella lingua originale, fatta eccezione per i casi in cui è risultato disponibile un abstract in Inglese.

Radix Altheae

Definizione

Radix Altheae consiste nelle radici disseccate di *Althaea officinalis* L. (Malvaceae) (1-4).

Sinonimi

Malva officinalis (L.) Schimper & Spenner (5).

Alcuni nomi comuni

Altea, altee, althea, bardul khatmi, benefischi, bismalva-hibiscus, blanca malva, bon visclo, bourdon de St Jacques, Eibisch, Eibischwurzel, erva molle, guimauve, Heilwurz, hobbiza, Ibischwurz, khairi, khatmi, korzén prawóslazu, marshmallow, marshmallow root, malvaccioniu, malvavisco, marmolone, molotta, Moorish mallow, orvosiziliz gyökér, racine d'althée, racine de guimauve, Sammetpappel, sauvage, Schleimwurzel, suzmool, sweet weed, white mallow, wymote (3, 6-8).

Areale di diffusione

Indigena dell'Asia Occidentale e dell'Europa, è naturalizzata negli Stati Uniti d'America (9, 10). Le radici vengono ricavate da piante coltivate di almeno 2 anni d'età e raccolte in autunno (6, 10).

Descrizione

Erba perenne con fusto eretto, legnoso, alto da 60 a 120 cm. Foglie alterne, da ovate a leggermente cordate, seghettate, vellutate, grandi, occasionalmente trilobate. Fiori rosa pallido, ascellari, ciascun calice sormontato da un calicetto a 6-9 divisioni. Frutto: un insieme di acheni uniti a formare un anello (11).

Parte utilizzata: radici essiccate

Aspetto generale

Radici cilindriche od affusolate, leggermente contorte, fino a 2 cm di spessore, con profondi solchi longitudinali. Superficie esterna marrone-grigiastra, con numerose cicatrici delle radichette. Frattura fibrosa esternamente, irregolare e granulosa internamente; la sezione mostra una corteccia spessa e biancastra con un periderma brunastro, separato da un cambio biancastro e ben evidente dallo xilema bianco; le strutture stratificate della corteccia e

radiate dello xilema divengono più evidenti quando sono inumidite. La radice decorticata ha una superficie esterna bianco-grigiastra finemente fibrosa; sughero e parenchima corticale esterno assenti (2).

Proprietà organolettiche

Lieve odore aromatico; sapore mucillaginoso (1).

Esame microscopico

Floema con numerose fibre lunghe, a parete sottile e non lignificate, disposte in masserelle di cellule a disposizione tangenziale che si alternano con masserelle di tessuto cribroso, il tutto immerso in un tessuto parenchimatico a pareti sottili; xilema con ispessimenti reticolati o scalariformi e punteggiature, insieme a tracheidi lignificate, piccole quantità di parenchima lignificato ed occasionalmente piccoli gruppi di fibre con solo la lamella mediana lignificata; xilema e floema attraversati da numerosi raggi midollari non lignificati, spesso uniseriati; la maggior parte delle cellule del parenchima del floema e dei raggi midollari contengono abbondanti e piccoli granuli di amido, che sono per lo più semplici, da sferoidali ad ovoidali, occasionalmente 2-3 composti, con ilo puntiforme od a fenditura ben evidente; alcune di queste cellule del parenchima contengono druse di ossalato di calcio, 20-40 µm di diametro, mentre altre cellule sono idioblasti contenuti mucillagini (1).

Droga in polvere

Grigio-brunastra (radice non decorticata) o biancastra (radice decorticata). Frammenti di fibre incolori, generalmente non lignificate, a parete ispessita, con estremità appuntite o biforcate; frammenti di vasi con ispessimenti reticolati o scalariformi e con punteggiature; druse di ossalato di calcio con diametro da 20 a 35 µm, per lo più da 25 a 30 µm; cellule parenchimatiche contenenti mucillagini; frammenti di sughero con cellule appiattite a pareti sottili nella polvere della radice non decorticata. Numerosi granuli di amido, di diametro da 3 a 25 µm, talvolta con ilo a fenditura longitudinale; granuli di amido soprattutto semplici, alcuni 2-4 composti (2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1,2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Materiali organici estranei

Non più del 2% di droga deteriorata, bruna, e non più del 2% di sughero nella radice decorticata (2).

Ceneri totali

Non più del 6% nella radice decorticata e non più dell'8% nella radice non decorticata (2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 3% nella radice decorticata (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 22% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (2).

Indice di rigonfiamento

Non meno di 10 (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (2). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (2) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12) e sui residui dei pesticidi (13).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

Altri tests chimici e la determinazione delle ceneri solforiche e dei materiali di estrazione solubili in alcool devono essere condotti in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Non meno del 10% di mucillagine totale nella radice decorticata, determinata mediante analisi gravimetrica (14).

Principali costituenti chimici

Il contenuto in mucillagine varia dal 10 al 20% e consiste in una miscela di galatturonoramnani acidi, di glucani neutri e di arabinogalattani neutri (6, 8, 9, 15-17).

Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come demulcente per il trattamento sintomatico della irritazione causata dalla tosse secca, delle irritazioni della mucose del cavo orale e della faringe e come emolliente nelle ferite e nella pelle secca (8, 18-23). Viene anche impiegata nelle preparazioni antitosse per mascherare il sapore amaro o pungente di altri farmaci (16).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'asma, della cistite, della dissenteria e delle irritazioni della mucosa gastrica (7).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

L'effetto demulcente di *Radix Althaeae* è dovuto al suo contenuto in colloidi polisaccaridici, che formano uno strato protettivo sulle mucose del cavo orale e della faringe calmando l'irritazione e l'infiammazione locale (24).

Attività antiinfiammatoria

Una frazione polisaccaridica (500 µg/ml) isolata da un estratto della radice ha esercitato *in vitro* un effetto anticomplemento sul siero umano (25). Un estratto acquoso isolato dalle radici ha stimolato *in vitro* la fagocitosi e il rilascio di radicali di ossigeno e di leucotrieni dai neutrofili umani (26). L'estratto acquoso ha anche indotto *in vitro* il rilascio di citochine, dell'interleuchina-6 e del fattore di necrosi tumorale dai monociti umani, mostrando quindi di esercitare un'attività antiinfiammatoria e immunostimolante (26). La somministrazione intraperitoneale ai topi di mucillagine polisaccaridica isolata (10 mg/kg di peso corporeo) ha provocato l'aumento di 2,2 volte dell'attività fagocitica dei macrofagi misurata mediante il test della clearance del carbone colloidale (27). Tuttavia, la somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto delle radici con etanolo all'80% (100 mg/kg di peso corporeo) non ha inibito l'edema indotto dalla caragenina nella zampa (28).

È stata dimostrata una debole inibizione (17%) del trasporto mucociliare nell'epitelio ciliato isolato dell'esofago di rana dopo trattamento dei tessuti isolati con 200 µl di un macerato acquoso della radice (6,4g/140 mL) (29).

Attività antitosse

La somministrazione intragastrica ai gatti (50 mg/kg di peso corporeo) di una frazione polisaccaridica isolata da un estratto acquoso della radice ha soppresso l'intensità e la frequenza dei colpi di tosse provocati mediante irritazione meccanica delle mucose faringolaringeale e tracheobronchiale (30). L'attività antitosse di questa frazione polisaccaridica (50 mg/kg di peso corporeo) è risultata equivalente a quella esercitata dallo sciroppo di *Radix Althaeae* (1,0 g/kg di peso corporeo) e più efficace di quella esercitata dalla prenoxidiazina (30 mg/kg di peso corporeo) (30).

Farmacologia clinica

Nessun dato.

Controindicazioni

Nessuna informazione disponibile.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

La somministrazione simultanea di *Radix Althaeae* può ritardare l'assorbimento di altri farmaci (8).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici; su carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità; sugli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza; sull'uso durante l'allattamento e sull'uso pediatrico. Per questi motivi, *Radix Althaeae* non deve essere somministrata durante la gravidanza o l'allattamento o ai bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Non sono disponibili informazioni.

Forme di dosaggio

Droga decorticata o non decorticata, spezzettata, triturrata o polverizzata (1, 2) e sue preparazioni galeniche. Da conservare in recipienti ben chiusi e tenuti al riparo dalla luce (2).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Per la tosse secca e le irritazioni del cavo orale o della faringe: 0,5-3,0 g di droga come macerato acquoso a freddo (14, 19, 20, 31) oppure 2-8 mL di sciroppo (20, 22, 32) che possono essere ripetuti fino ad una dose giornaliera complessiva corrispondente a 15 g della droga. Per l'irritazione gastrica: 3-5 g di droga come macerato acquoso a freddo fino a tre volte al giorno (19, 20, 31).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*, London British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
3. *Farmakopea Polska V, Supplement I*. Warsaw, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, 1995.
4. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
5. Hooker JD, Jackson BD. *Index Kewensis Vol.1*. Oxford, Clarendon Press, 1895.
6. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
8. Hänsel R et al., eds *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Bd.6: Drogen P-Z*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
9. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*, 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1996.
10. Leung AY. *Encyclopedia of common natural ingredients*, New York, NY, John Wiley & Sons, 1980.
11. Youngken HW. *Textbooks of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
- 12.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticides residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
14. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
15. Blaschek W, Franz G. A convenient method for the quantitative determination of mucilage polysaccharides in *Althaeae radix*, *Planta Medica*, 1986, 52:537.
16. Samuelsson G. ed. *Drugs of natural origin, a textbook of pharmacognosy*, Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press, 1992.
17. Tomoda M et al. The structural features of *Althaea*-mucilage representative mucous polysaccharide from the roots of *Althea officinalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1980, 28:824-830
18. Bone K. Marshmallow soothes cough, *British Journal of Phytotherapy*, 1993/1994, 3:93.
19. Marshmallow root. In: Bradley PR, ed. *British herbal compendium, Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992:151-153.
20. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*, Fascicule 1. Elberg, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1996.
21. Blumenthal M. et al., eds. *The complete German Commission E monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 1998.

22. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 29th ed. London, Pharmaceutical Press, 1989.
23. Weiss RF. *Lehrbuch der Phytotherapie*, 7th ed. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1991.
24. Franz G. Polysaccharides in pharmacy: current applications and future concepts. *Planta medica*, 1989, 55:493-497.
25. Yamada H et al. Relationship between chemical structure and anti-complementary activity of plant polysaccharides. *Carbohydrate Research*, 1985, 144:101-111.
26. Scheffer J et al. Radix althaeae und Flores chamomillae Extrakte auf Entzündungsreaktionen humaner neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Rattenmastzellen. In: *Abstracts of the Third Phytotherapy Congress*, Lübeck-Travemünde, 1991: Abstract P9.
27. Wagner H, Proksch A. Immunostimulatory drugs of fungi and higher plants. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plant research*, Vol 1. Orlando, FL, Academic Press, 1985:111-153.
28. Mascolo N et al. Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Research*, 1987. 1:28-31.
29. Müller-Limmroth W, Fröhlich HH. Wirkungsnachweis einiger phytotherapeutischer Espektorantien auf den mukoziliären Transport. *Fortschritte der Medizin*, 1980, 98: 95-101.
30. Nosal'ova G et al. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L-var. *Robusta*). *Pharmazie*, 1992, 47:224-226.
31. Wichtl M. Eibischwurzel. In: Wichtl M, ed. *Teedrogen*, 2nd ed. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 1989:146-147.
32. *British pharmaceutical codex*. London, Pharmaceutical Press, 1934.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Herba Andrographidis

Definizione

Herba Andrographidis consiste nelle parti aeree essiccate di *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees (Acanthaceae) (1-3).

Sinonimi

Justicia latebrosa Russ., *J. paniculata* Burm. f., *J. stricta* Lam. ex Steud. (3, 4).

Alcuni nomi comuni

Akar cerita bidara, alui, Andrographidis Kraut, bidara, bhoonimba, bhuinimo, bhulimb, bhuninba, charayeta, charayetha, charita, cheranta, cherota, chiraita, chiretta, chuan-hsin-lien, chuān-xīn-lián, công công, faathalaaichon, fathalaai, fathalaichon, fathalaijone, halviva, herba sambiloto, hinbinkohomba, I-chien-hsi, kalafath, kalmegh, kan-jang, kariyat, kee-pang-hee, king of bitters, kiria-thu, kirta, kiryata, kiryato, lanhelian, mahatikta, mahatita, naelavemu, nay-nahudandi, nelavemu, quasab-uz-zarirah, rice bitters, sambilata, sambiloto, senshinren, sinta, xuyèn tām liên, yaa kannguu yijianxi (1, 2, 5-11).

Areale di diffusione

Ampiamente diffusa e coltivata nelle regioni tropicali e subtropicali dell'Asia, dell'Asia Sudorientale e dell'India (6, 8, 10).

Descrizione

Erbacea annuale, eretta, alta fino ad 1 m; fusto acutamente quadrangolare, molto ramificato. Foglie semplici, opposte, lanceolate, glabre, lunghe 2-12 cm, larghe 1-3 cm; apice acuto; margine intero, appena ondulato, foglie superiori spesso bratteiformi; picciolo corto. Infiorescenza patente, in racemo terminale od ascellare, lunga 10-30 cm; brattee piccole; peduncoli corti. Calice 5-partito, piccolo, lineare. Tubo corollino stretto, lungo circa 6 mm; lembo più lungo del tubo, bilabiato; labbro superiore oblungo, bianco con l'apice giallastro; labbro inferiore generalmente cuneato, trilobato, bianco con segni violetti. Stami 2, inseriti alla fauce e ben sporgenti; antera barbata alla base. Ovario supero, biculare; stilo ben sporgente. Capsula eretta, oblungo-lineare, lunga 1-2 cm e larga 2-5 mm, compressa, solcata longitudinalmente sulle facce larghe, acuta ad entrambe le estremità, leggermente peloso-ghiandola. Seme piccolo, quasi quadrato (1-3, 5, 10).

Parte utilizzata: parti aeree essiccate

Aspetto generale

Una miscela di foglie lanceolate essenzialmente di color verde scuro, rotte e friabili, e di fusti quadrangolari; occasionalmente si trovano anche frutti costituiti da capsule e piccoli fiori (1, 3). Fusto a tessitura fragile, che si rompe facilmente; foglie semplici, a picciolo corto o quasi sessili, lanceolate od ovato-lanceolate, con apice acuminato e base cuneato-decorrente, lamina raggrinzita, facilmente frantumata (2).

Proprietà organolettiche

Leggero odore caratteristico; sapore fortemente amaro (1-3, 9).

Esame microscopico

Epidermide superiore della foglia: stomi assenti, peli ghiandolari presenti, rari peli tettonici unicellulari o pluricellulari, cistoliti abbastanza grandi; cistoliti grandi (27-30 μm di spessore, 96-210 μm di lunghezza e fino a 49 μm di larghezza); cellule allungate del palizzata; nella nervatura centrale collenchima al di sotto dell'epidermide; cellule di parenchima lacunare; fasci vascolari di xilema lignificato nella parte superiore e floema lignificato nella parte inferiore; vasi spiralati, scalariformi e reticolati. Epidermide inferiore della foglia: uno strato di cellule a parete ondulata; stomi diacitici; tricomi fino a 36 μm di diametro e 180 μm di lunghezza, e cistoliti presenti. Fusto: l'epidermide ha peli sia ghiandolari che non ghiandolari. Collenchima sviluppato agli angoli del fusto; parenchima con cloroplasti. Endoderma composta da uno strato di cellule a parete ispessita. Legno con vasi dello xilema spiralati, scalariformi e punteggiati; midollo costituito da grandi cellule parenchimatiche. Piccoli cristalli aghiformi di ossalato di calcio sono presenti nel midollo, nelle cellule corticali del fusto e nella foglia (1-3, 8)

Droga in polvere

I frammenti delle foglie osservati dalla superficie mostrano l'epidermide superiore con il sottostante palizzata e cistoliti, l'epidermide inferiore con le sottostanti cellule del palizzata, con stomi, cistoliti e peli ghiandolari. I frammenti delle foglie esaminati in sezione mostrano l'epidermide superiore con le cellule del palizzata, le cellule del parenchima lacunare, i fasci vascolari; e l'epidermide inferiore con fasci di xilema associati a fibre; frammenti di vasi spiralati, scalariformi, reticolati e punteggiati; frammenti di cellule epidermiche della nervatura centrale; frammenti di cellule parenchimatiche in sezione trasversale e longitudinale. Fasci di fibre. Frammenti di cellule epidermiche del fusto con stomi, cistoliti e peli ghiandolari. Cistoliti sparsi; peli unicellulari e pluricellulari sparsi, per lo più provenienti dalle cellule epidermiche delle pareti del frutto; peli ghiandolari sparsi provenienti dai fasci di fibre delle pareti del frutto; granuli di polline sparsi (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, tests chimici e cromatografia su strato sottile per verificare la presenza di lattoni diterpenici (1-3).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Costituenti chimici

Non meno del 6% di lattoni diterpenici totali calcolati come andrografolide (1, 3).

Materiali organici estranei

Non più del 2% (1, 3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2% (1, 3).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 18% (1, 3).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Non meno del 13% con l'impiego di etanolo all'85% (1, 3).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, consultare la Farmacopea Europea (13) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12) e sui pesticidi (14).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

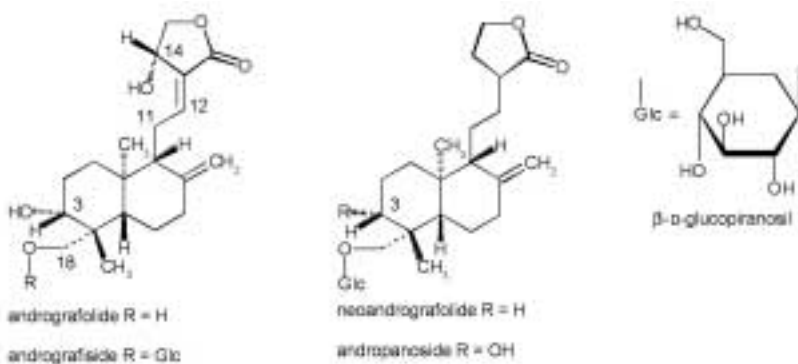
Ceneri totali da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Per l'analisi qualitativa dei lattoni diterpenici tipo andrografolide, devono essere impiegati saggi chimici e metodi di cromatografia su strato sottile (1, 2). Per la determinazione quantitativa dei lattoni diterpenici totali sono disponibili metodi volumetrici (1) e di cromatografia liquida ad elevate prestazioni (15).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono i lattoni diterpenici (come glicosidi o in forma libera), che includono l'andrografolide, il deossandrografolide, l'11,12-dideidro-14-deossandrografolide, la neoandrografolide, l'andrografiside, il deossandrografiside e l'andropanoside (1, 3, 6, 7, 9, 16). La struttura dell'andrografoside e dei lattoni diterpenici correlati è riportata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Profilassi e trattamento sintomatico delle infezioni delle vie respiratorie superiori, come il raffreddore e le sinusiti non complicate (17-19), le bronchiti (6, 9) e le faringotonsilliti (20), delle infezioni del basso tratto urinario (21) e della diarrea acuta (22, 23).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento della dissenteria bacillare, della bronchite, dei favi, della colite, della tosse, della dispepsia, della febbre, dell'epatite, della malaria, delle ulcere della bocca, delle piaghe, della tubercolosi e dei morsi dei serpenti velenosi (1, 2, 6, 7, 10, 16, 24-27).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento delle coliche, dell'otite media, delle vaginiti, delle malattie infiammatorie pelviche, della varicella, degli eczemi e delle scottature (6, 7).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antibatterica

Un'estratto etanolic delle foglie ha inibito *in vitro* la crescita di *Escherichia coli* e di *Staphylococcus aureus* (28). Un estratto delle foglie con etanolo al 50% ha inibito la crescita *in vitro* di *Proteus vulgaris* (29). Tuttavia, non è stata osservata alcuna attività quando le parti aeree polverizzate sono state saggiate *in vitro* contro *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* o *Shigella* specie (30).

Attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Estratti acquosi delle foglie hanno inibito l'infezione e la replicazione di HIV-1 nella linea cellulare linfoide MOLT-4 (31). Un estratto delle parti aeree con acqua calda ha ridotto la percentuale delle celle H9 con antigeni HIV (32). Il deidroandrografolide alle concentrazioni di 1,6 µg/ml e 50 µg/ml ha inibito l'infezione rispettivamente con HIV-1 e con HIV-1 (UCD123) delle cellule H9 e, alla concentrazione di 50 µg/ml, l'infezione con HIV-1 dei linfociti umani (33). Un estratto metanolic delle foglie ha soppresso la formazione di sincizi in co-culture di cellule MOLT infettate e non infettate con HIV-1 (dose media efficace [ED₅₀] 70 µg/ml) (34).

Attività immunostimolante

La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto etanolic delle parti aeree (25 mg/kg di peso corporeo) oppure andrografolidi purificati (1 mg/kg di peso corporeo) ha stimolato la produzione di anticorpi e la risposta di ipersensibilità di tipo ritardato ai globuli rossi di pecora (35). Lo stesso estratto ha anche stimolato nei topi una risposta immunitaria aspecifica misurata in base all'indice di migrazione dei macrofagi, la fagocitosi di cellule di *E. coli* marcate con [¹⁴C]leucina e la proliferazione dei linfociti della milza (35). L'estratto è risultato più efficace sia dell'andrografolide che del neoandrografolide somministrati da soli, suggerendo che nell'indurre la risposta immunitaria siano coinvolti anche altri costituenti (35).

Attività antipiretica

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto etanolic delle parti aeree (500 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto la piressia provocata con lievito (36). L'estratto ha mostrato di essere efficace come 200 mg/kg di peso corporeo di aspirina e di non esercitare effetti tossici fino a 600 mg/kg di peso corporeo (36). La somministrazione intragastrica ai topi di andrografolide (100 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto la piressia indotta con lievito di birra (37). La somministrazione intragastrica ai topi, ai ratti e ai conigli di deossiandrografolide, andrografolide, neoandrografolide o di 11,12-dideidro-14-deossiandrografolide (100 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto la piressia indotta con il 2,4-dinitrofenolo o con endotossine (6, 38).

Attività antidiarroica

Herba Andrographidis esercita in situ un effetto antidiarroico (39, 40). Gli estratti etanolic, cloroformico o con 1-butanolo delle parti aeree (300 mg/ml) hanno inibito la risposta secretoria indotta dalle enterotossine di *E. coli*, che provoca una sindrome diarroica nel test dell'anello di ileo di coniglio o di cavia (39, 40). Tuttavia, un estratto acquoso delle parti aeree non è risultato attivo nello stesso test (40). I lattoni diterpenici andrografolide e neoandrografolide hanno esibito *in vivo* una potente attività antisecretoria contro la diarrea indotta dalla enterotossina di *E. coli* (40). L'andrografolide (1 mg per anello) è risultato attivo come la loperomide quando saggiato contro la diarrea indotta dall'enterotossina di *E. coli* instabile al calore e più attivo della loperamide quando saggiato contro la diarrea indotta dall'enterotossina di *E. coli* stabile al calore (40). Il neoandrografolide (1 mg per anello) è risultato attivo come la loperomide quando saggiato contro la diarrea indotta dall'enterotossina di *E. coli* instabile al calore e leggermente meno attivo della loperamide quando saggiato contro la diarrea indotta dall'enterotossina di *E. coli* stabile al calore (40). Il meccanismo d'azione coinvolge l'inibizione della risposta secretoria indotta dalle enterotossine di *E. coli* instabili al calore, che notoriamente agiscono per mezzo della stimolazione dell'adenilato ciclasi, e per inibizione della secrezione indotta dalle enterotossine di *E. coli* stabili al calore, che agiscono per mezzo dell'attivazione della guanilato ciclasi (39). L'incubazione di macrofagi di topo con l'andrografolide (1-50 $\mu\text{mol/l}$) hanno inibito in maniera dose- e tempo-dipendente l'accumulazione di nitriti indotta dall'endotossina batterica. L'applicazione del test del Western blot ha dimostrato che l'andrografolide è in grado di inibire l'espressione di una isoforma inducibile della ossido nitrico sintasi associata allo shock circolatorio indotto dall'endotossina (41).

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intragastrica al topo di deossiandrografolide, andrografolide, neoandrografolide o 11,12-dideidrodeossiandrografolide ha inibito la permeabilità dei capillari cutanei peritoneali indotta dallo xilene o dall'acido acetico e ha ridotto l'essudazione acuta nei granulocisti di Selye trattati con l'olio di croton. L'11,12-dideidrodeossiandrografolide ha esercitato *in vivo* l'attività antiinfiammatoria più potente (6).

Attività antimalarica

Un estratto delle parti aeree con etanolo al 50% ha inibito la crescita di *Plasmodium berghei* sia *in vitro* (100 mg/ml) sia nei topi dopo somministrazione intragastrica (1g/kg di peso corporeo) (42). La somministrazione intragastrica a *Mastomys natalensis* di un estratto con 1-butanolo, cloroformico o idroetanolic delle parti aeree ha inibito alle dosi di 1-2 g/kg di peso corporeo la crescita di *P. berghei* (43). L'andrografolide (5 mg/kg di peso corporeo) e il neoandrografolide (2,5 mg/kg di peso corporeo) sono risultati efficaci anche quando sono stati somministrati per lavaggio gastrico (43).

Attività antiveleno

L'iniezione intraperitoneale di un estratto etanolic delle parti aeree (25 g/kg di peso corporeo) a topi avvelenati con il veleno di cobra ha nettamente ritardato l'insorgenza dell'insufficienza respiratoria e la morte (6, 44). Lo stesso estratto ha anche provocato le contrazioni dell'ileo di cavia a concentrazioni di 2 mg/ml. Le contrazioni sono state aumentate dalla fisostigmina e bloccate dall'atropina, ma non sono state influenzate dagli antiistaminici (44). Questi dati suggeriscono che gli estratti delle parti aeree non modifichino l'attività dei recettori nicotinici ma che provochino una significativa attività muscarinica, che può avere un ruolo nell'effetto antiveleno (6, 44).

Attività antiepatotossica

Le parti aeree e i loro costituenti andrografolidi esercitano *in vitro* e *in vivo* un'attività antiepatotossica (45-54). La somministrazione intraperitoneale ai topi di un estratto metanolic (861,3 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto l'epatotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio (CCl_4) e invertito i cambiamenti istopatologici provocati nel fegato dal tetracloruro di carbonio (52). La somministrazione intraperitoneale ai topi dell'andrografolide (100 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'aumento dell'attività della transaminasi glutammica ossalacetica sierica, della transaminasi glutammica piruvica sierica, della fosfatasi alcalina, della bilirubina e dei trigliceridi epatici provocato dal CCl_4 (52). Anche la somministrazione intraperitoneale ai ratti di un estratto metanolic delle parti aeree (500 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso l'aumento indotto dal CCl_4 della transaminasi glutammica ossalacetica sierica, della transaminasi glutammica piruvica sierica, della fosfatasi alcalina e della bilirubina (51). La somministrazione intragastrica a ratti trattati con etanolo di un estratto acquoso delle parti aeree (500 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito l'attività delle transaminasi sieriche e soppresso i cambiamenti istopatologici nel fegato (49). L'andrografolide, il principale componente antiepatotossico della pianta, ha esercitato un pronunciato effetto contro l'epatotossicità indotta nei ratti dal CCl_4 , dalla D-galattosamina (54), dal paracetamolo (48) e dall'etanolo (49). L'andrografolide è risultato più efficace della silimarina, l'agente epatoprotettore standard (47, 48).

Farmacologia clinica

Raffreddore

Herba Andrographidis è stata impiegata clinicamente per il trattamento sintomatico del raffreddore, e della sinusite non complicata, della faringotonsillite, della polmonite e della bronchite (6, 17, 18, 20). Uno studio in doppio cieco, contro placebo, ha valutato l'efficacia di un estratto standardizzato delle parti aeree (contenente il 4% di andrografolidi) nel trattamento del raffreddore in 61 pazienti adulti. Il quarto giorno di trattamento, è stata osservata nel gruppo dei pazienti che ricevevano 1200 mg al giorno dell'estratto una significativa ridu-

zione ($p < 0,0001$) di sintomi come la faringodinia, la stanchezza, la debolezza muscolare e il malessere rispetto al gruppo placebo. Non sono state osservate reazioni avverse in nessuno dei gruppi a confronto (17).

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo con lo scopo di valutare l'efficacia di un'estratto standardizzato delle parti aeree (contenente il 4% di andrografolidi) sui sintomi iniziali del raffreddore e della sinusite non complicata. Cinquanta pazienti adulti hanno ricevuto giornalmente per 5 giorni 1020 mg dell'estratto o il placebo. I risultati hanno dimostrato che i pazienti del gruppo di trattamento hanno impiegato un tempo minore per il recupero dalla malattia. Inoltre, il 68% dei pazienti trattati è guarito completamente rispetto al 36% dei pazienti del gruppo placebo. Il 55% dei pazienti trattati ha anche sopportato meglio il decorso della malattia contro il 19% del gruppo placebo (18).

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato un'estratto standardizzato delle parti aeree (contenente il 4% di andrografolidi) nella profilassi del raffreddore durante l'inverno in 107 scolari. I ragazzi hanno ricevuto per 3 mesi 200 mg al giorno dell'estratto o il placebo e sono stati visitati da un medico ogni settimana. Durante i primi due mesi di trattamento, non ci sono state differenze fra i due gruppi nell'incidenza degli episodi di raffreddore. Tuttavia, dopo il terzo mese si è verificata una differenza significativa ($p < 0,05$) nell'incidenza dei casi di raffreddore nel gruppo dei trattati (30%) rispetto al gruppo placebo (62%) (19).

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato le parti aeree polverizzate (6 g al giorno) e il paracetamolo (1 capsula da 325 mg secondo necessità) nel migliorare la sintomatologia di 152 pazienti adulti affetti da faringotonsillite. L'analisi dei dati non ha rivelato differenze significative fra i due gruppi. La droga è stata efficace come il paracetamolo nel ridurre l'incidenza della faringite e della febbre dopo 3 giorni di trattamento (20). In uno studio non controllato, il trattamento di pazienti con un estratto standardizzato di *A. paniculata* (contenente il 4% di andrografolidi) ha ridotto l'incidenza della febbre associata con il raffreddore. La temperatura corporea dei pazienti che avevano assunto l'estratto si è abbassata in meno di 48 ore dopo il trattamento (55). Questo risultato è stato confermato in un successivo studio (17).

Infezione urinaria

Uno studio clinico ha confrontato l'efficacia di Herba Andrographidis, del cotrimossazolo (sulfametossazolo + trimetoprim) e della norfloxacina nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario dopo litotrissia. I pazienti hanno ricevuto un trattamento di 5 giorni di Herba Andrographidis (4 compresse da 250 mg tre volte al giorno) o di cotrimossazolo (2 compresse da 25 mg due volte al giorno) oppure di norfloxacina (1 compressa da 200 mg 3 volte al giorno). Dopo 1 mese di trattamento, l'analisi delle urine di 100 pazienti ha dimostrato che la piuria, l'ematuria e la proteinuria erano state ridotte in tutti i gruppi di trattamento senza differenze significative (21).

Dissenteria

Le parti aeree sono state impiegate per il trattamento della dissenteria bacillare acuta e dell'enterite (2, 6, 22, 23). È stato riportato che la combinazione di andrografolide e neoandrografolide è stata in vari studi clinici più efficace sia della furazolidina che del cloramfenicolo nel trattamento della dissenteria bacillare (6). Uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco condotto su 200 pazienti ha confrontato l'efficacia delle parti aeree polverizzate con quella della tetraciclina nel trattamento della diarrea acuta e della dissenteria bacillare (22, 23). Questi pazienti hanno ricevuto per 3 giorni delle capsule contenenti o le parti aeree polverizzate o la tetraciclina (500 mg delle sostanze quattro volte al giorno). Confrontate con la tetraciclina, le parti aeree hanno diminuito la diarrea (frequenza delle scariche e quantità espulsa) (22). Inoltre, le stesse parti sono risultate più efficaci nel trattamento della diarrea provocata dalla scigheolosi che in quella provocata dal colera (22).

Epatite infettiva

È stato riportato che la somministrazione di un decotto delle parti aeree a pazienti con epatite infettiva ha provocato la scomparsa della sintomatologia (24).

Controindicazioni

Herba Andrographidis non deve essere impiegata durante la gravidanza o l'allattamento. Questa droga e le sue preparazioni sono controindicate in caso di allergia nota alle piante della famiglia delle Acanthaceae.

Avvertenze

Gli estratti di Herba Andrographidis, a causa di possibili reazioni anafilattiche, non devono essere somministrati per iniezione (6, 56).

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Gli estratti di Herba Andrographidis possono sinergizzare con l'isoniazide (6).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Gli estratti di Herba andrographidis non sono mutageni *in vitro* (57) ed esplicano un'attività antimutagenica (58). Un estratto standardizzato di *A. paniculata* non ha esercitato effetti tossici sul sistema riproduttivo di ratti maschi a seguito di 60 giorni di somministrazione intragastrica di dosi giornaliere di 20-1000 mg/kg di peso corporeo (59).

Gravidanza; effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni

Gravidanza; effetti non teratogeni

Gli studi *in vivo* condotti nei topi hanno suggerito che Herba Andrographidis

possa esercitare un'attività abortifaciente (6, 60). Al contrario, non sono state osservate interruzioni della gravidanza, riassorbimenti fetali, diminuzioni nel numero dei nati vivi dopo la somministrazione intragastrica ai ratti di 2 g/kg di peso corporeo di un estratto delle parti aeree durante i primi 9 giorni di gestazione (61). Poiché esiste un potenziale antagonismo fra *Herba Andrographidis* e il progesterone endogeno, questa droga e i suoi preparati non devono essere impiegati durante la gravidanza (2, 61).

Allattamento

Vedi Controindicazioni

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici o sull'uso pediatrico. Per questi motivi, *Herba Andrographidis* non deve essere somministrata ai bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Dosi elevate di *Herba Andrographidis* possono provocare disturbi gastrici, vomito e perdita dell'appetito (6). Questi effetti collaterali sembrano dipendere dal sapore amaro dell'andrografolide (6). Possono verificarsi reazioni anafilattiche se l'estratto della droga viene iniettato ((6, 56). Sono stati descritti due casi di orticaria (18).

Forme di dosaggio

Droga, capsule, compresse e confetti (1, 2, 6). Conservare in recipienti ben chiusi e tenuti al riparo dalla luce e dall'umidità.

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Per la febbre: un decotto ottenuto da 3 g di droga due volte al giorno (1, 5). Per il raffreddore: 1,5-3,0 g di droga polverizzata tre volte al giorno, dopo i pasti e al momento di coricarsi (1). Per la diarrea: un decotto ottenuto da 3-9 g di droga come singola dose al momento del bisogno (1, 5) oppure due compresse da 500 mg quattro volte al giorno, dopo i pasti e al momento di coricarsi (5).

Bibliografia

1. *Standard of ASEAN herbal medicine. Vol.1.* Jakarta, ASEAN Countries, 1993.
2. *Pharmacopoeia of the People Republic of China. Vol. 1* (English Ed.). Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
3. *Thai herbal pharmacopeia. Vol. 1.* Bangkok, Prachachon Co., 1995.
4. Hooker JD, Jackson BD. *Index Kewensis. Vol. 1.* Oxford, Clarendon Press, 1895.
5. *Manual for cultivation, production and utilization of herbal medicines in primary healthcare.* Nonthaburi, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, 1990.

6. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica. Vol.1*. Singapore, World Scientific, 1986:918-928.
7. Farnsworth NF, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL., January 28, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
8. Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
9. Hsu Hyntal. *Oriental materia medica, a concise guide*. Long Beach, Oriental Healing Arts Institute, 1986.
10. *Medicinal plants in Viet Nam*. Manila, World Health Organization, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3).
11. *Materia Medika Indonesia. Jilid III*. Jakarta, Departement Kesehatan, Republik Indonesia, 1979.
- 12.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *European pharmacopeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
15. Sharma A, Lai K, Handa SS. Standardization of Indian crude drug kalmegh by high performance, liquid chromatographic determination and andrographolide. *Phytochemical Analysis*, 1992, 3:3219.
16. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
17. Hancke J et al. A double-blind study with a new moon drug kan jang: decrease of symptoms and improvement in the recovery from. *Phytotherapy Research*, 1995, 9:559-562.
18. Melchior J. et al. Controlled clinical study of standardized *Andrographis paniculata* extract in common cold—a pilot trial. *Phytomedicine*, 1997, 3:315-318.
19. Caceres DD et al. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. A pilot double-blind study. *Phytomedicine*, 1997, 4:101-104.
20. Thamlikitkul V et al. Efficacy of *Andrographis paniculata* Nees for pharyngotonsillitis in adults. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1991, 74:437-442.
21. Muangman V et al. The usage of *Andrographis paniculata* following extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL). *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1995, 78:310-313.
22. Chaichantipyuth C, Thanagkul B. *Andrographis paniculata* Nees as antidiarrhoeal and antidysentery drug in Thailand. *Asian Journal of Pharmacy*, 1986, 6 (Suppl.): 59-60.
23. Thanagkul B, Chaichantipyut C. Double-blind study of *Andrographis paniculata* Nees and tetracycline in acute diarrhoea and bacillary dysentery. *Ramathibodi Medical Journal*, 1985, 8:57-61.
24. Chaturvedi GN. Clinical studies on kalmegh (*Andrographis paniculata*) in infectious hepatitis. *Journal of the International Institute of Ayurveda*, 1983, 2:208-211.
25. Burkill IH. *Dictionary of the economic plants of the Malay peninsula. Vol.1*. Kuala Lumpur, Ministry of Agriculture and Cooperatives, 1966.
26. Singh VK, Ali ZA. Folk medicines in primary health care: common plants used for the treatment of fevers in India, *Fitoterapia*, 1994, 65:68-74.
27. Siddiqui MB, Husain W. Traditional antidotes of snake poison. *Fitoreapia*, 1990, 61:41-44.
28. George M, Pandalai KM. Investigations on plant antibiotics. Part IV. Further search for antibiotic substances in Indian medicinal plants. *Indian Journal of Medical Research*, 1949, 37:169-181.

29. Nakanishi K. et al. Phytochemical survey of Malaysian plants: preliminary Chemical and Pharmacological screening. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1965, 13:882-890.
30. Leelarasamee A et al. Undetectable antibacterial activity of *Andrographis paniculata* (Burm) Wall. ex Nees. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1990, 73:299-304.
31. Yao XJ et al. Mechanism of inhibition of HIV-1 infection in vitro by a purified extract of *Prunella vulgaris*. *Virology*, 1992, 187:56-62.
32. Chang RS, Yeung HW. Inhibition of growth of human immunodeficiency virus in vitro by crude extracts of Chinese medicinal herbs, *Antiviral Research*, 1988, 9:163-175.
33. Chang RS et al. Dehydroandrographolide succinic acid monoester as an inhibitor against the human immuno-deficiency virus (43225). *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1991, 197:59-66.
34. Otake T et al. Screening of Indonesian plant extracts for anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) activity. *Phytotherapy Research*, 1995, 9:6-10.
35. Puri A et al. Immunostimulant agents from *Andrographis paniculata*. *Journal of Natural Products*, 1993, 56:995-999.
36. Vedavaththy S, Rao KN. Antipyretic activity of six indigenous medicinal plants of Tirumala Hills, Andhra Pradesh, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 1991, 33: 193-196.
37. Madav S et al. Analgesic and antiulcerogenic effects of andrographolide. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, 1995, 57:121-125.
38. Deng W et al. Comparison of pharmacological effect of four andrographolides. *Chinese Pharmaceutical Bulletin*, 1982, 17:195-198.
39. Gupta S et al. Antisecretory (antidiarrhoeal) activity of Indian medicinal plants against *Escherichia coli* enterotoxin-induced secretion in rabbit and guinea-pig ileal loop models. *International Journal of Pharmacognosy*, 1993, 31:198-204.
40. Gupta S et al. Antidiarrhoeal activity of diterpenes of *Andrographis paniculata* (kalmegh) against *Escherichia coli* enterotoxin in in vivo models. *International Journal of Crude Drug Research*, 1990, 28:273-283.
41. Chiou W-F, Lin J-J, Chen C-F. Andrographolide suppresses the expression of inducible nitric oxide synthase in macrophages and restores the vasoconstrictions in rat aorta treated with lipopolysaccharide. *British Journal of Pharmacology*, 1998, 125:327-334.
42. Misra P. et al. Antimalarian activity of traditional plants against erythrocytic stages of *Plasmodium berghei*, *International Journal of Pharmacognosy*, 1991, 29:19-23.
43. Misra P. et al. Antimalarian activity of *Andrographis paniculata* (kalmegh) against *Plasmodium berghei* NK 65 in *Mastomys natalensis*. *International Journal of Pharmacognosy*, 1992, 30:263-274.
44. Nazimudeen SK et al. Effect of *Andrographis paniculata* on snake venom-induced death and its mechanism, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1978, 40:132-134.
45. Chander R et al. Antihepatotoxic activity of diterpene of *Andrographis paniculata* (kalmegh) against *Plasmodium berghei*-induced hepatic damage in *Mastomys natalensis*. *International Journal of Pharmacognosy*, 1995, 33:135-138.
46. Bhaumik A, Sharma MC. Therapeutic effect of two herbal preparations in induced hepatopathy in sheep. *Journal of Research in Indian Medicine*, 1993, 12:33-42.
47. Kapil A. Antihepatotoxic effects of major diterpenoid constituents of *Andrographis paniculata*. *Biochemical Pharmacology*, 1993, 46:182-185.
48. Visen PKS et al. Andrographolide protects rat hepatocytes against paracetamol-induced damage. *Journal of Ethnopharmacology*, 1993, 40:131-136.

49. Pramyothin P et al. Hepatoprotective effect of *Andrographis paniculata* and its constituent, andrographolide, on ethanol hepatotoxicity in rats. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*, 1993, 9:73-78.
50. Choudhury B, Poddar MK. Andrographolide and kalmegh (*Andrographis paniculata*) extract: effect on rat liver and serum transaminases. *IRCS Medical Sciences*, 1984, 12:466-467.
51. Sharma A et al. Anthiepatotoxic activity of some plants used in herbal formulations. *Fitoterapia*, 1991, 22:131-138.
52. Handa SS, Sharma A. Hepatoprotective activity of andrographolide from *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride. *Indian Journal of Medical Research*, 1990, 92:276-283.
53. Rana AC, Avadhoot Y. Hepatoprotective effects of *Andrographis paniculata* against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Archives of Pharmacy Research*, 1991, 14:93-95.
54. Saraswat B et al. Effect of andrographolide against galactosamine-induced hepatotoxicity. *Fitoterapia*, 1995, 66:415.
55. Pharmacology department, Sichuan Institute of Chinese Materia Medica Primary study on the treatment of epidemic cold with *Andrographis paniculata* Nees A,B,C. *Sichuan Communications on Chinese Traditional Medicine and Herbal Drugs*, 1975, 1:21.
56. Yin Xj et al. A study on the mutagenicity of 102 raw pharmaceuticals used in Chinese traditional medicine. *Mutation Research*, 1991, 260:73-82.
57. Liu DX et al. Antimutagenicity screening of water extracts from 102 kinds of Chinese medicinal herbs. *Chung-kuo Chung Yao Tsa Chi Li*, 1990, 15:617-622.
58. Burgos RA et al. Testicular toxicity assessment of *Andrographis paniculata* dried extracts in rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 1997, 58:219-224.
59. Shamsuzzoha M et al. Antifertility effect in mice medicinal plants family Acanthaceae. *Lancet* 1978, ii:900.
60. Hancke J. Reproductive toxicity study of *Andrographis paniculata* extract by oral administration to pregnant Sprague-Dawley rats. Santiago, Pontifica Universidad Catolica de Chile, 1997.
61. Panossian A et al. Effect of *Andrographis paniculata* extract on progesterone in blood plasma of pregnant rats. *Phytomedicine*, 1999, 6:157-161.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Radix Angelicae Sinensis

Definizione

Radix Angelicae Sinensis consiste nelle radici essiccate di *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (Apiaceae) (1).

Sinonimi

Nonostante *Angelica sinensis* sia stata chiamata anche *Angelica polymorpha* Maxim. var. *sinensis* (e quest'ultima sia sinonimo di *A. polymorpha* Maxim. (2)), i sinonimi di questa pianta non sono stati ancora definiti con sicurezza (J.C. Regalado, comunicazione personale, 1999). Le Apiaceae sono anche conosciute come Umbelliferae.

Alcuni nomi comuni

Can qui, Chinese Angelica, dangdanggui, dang gui, dong quai, duong qui han-danggui, hashyshit almalak, kara toki, langdu danggui, min-gui, tang-kuei, tangkuei tăn qúi (1, 3-6).

Areale di diffusione

Indigena della Cina (3, 4)

Descrizione

Erba perenne, odorosa, alta 0,5-1,0 m. Fusto glabro e porporino, con strie lineari, chiare. Foglie inferiori tripennate, foglie superiori spesso pennate; segmenti ovali, dentato-incisi, denti ottusi. Picciolo lungo 3-11 cm, guainante; brattee rudimentali, non sporgenti. Ombrelle 10-14, raggiate in cima alla pianta, raggi irregolari, margine interno irregolare; 2-4 bratteole, strette e lineari; peduncoli sottili; carpoforo bipartito; ciascuna ombrella multiflora (12-36 fiori); peduncolo dell'ombrella lungo 0,3-1,5 cm. Fiori bianchi, 5 petali, glabri, incurvati all'apice. Carpelli compressi dorsalmente, quadrato-ellittici, la base cordiforme, l'apice arrotondato od appena intaccato; coste dorsali 5, ravvicinate, sporgenti; costa centrale appena alata, coste laterali con ali molto ampie; canali secretori, 1 in ciascuna vallecola, 2 nella faccia commissurale (4).

Parte utilizzata: radici essiccate

Aspetto generale

Grossolanamente cilindrica, 3-5 o più ramificazioni nella parte inferiore, lunga 15-25 cm. Esternamente da marrone-giallastra a marrone, con grinze orientate longitudinalmente e lenticelle raggruppate trasversalmente. Rizoma 1,5-4 cm di diametro, anulato, ad apice ottuso, che mostra i residui purpurei o verde-giallastri del fusto e delle guaine fogliari; radici principali grumose in superficie, ramificazioni delle radici di 0,3-1,0 cm di diametro, più spesse nella parte superiore e più sottili in quella inferiore, spesso attorcigliati, con poche cicatrici delle radichette. Tessitura flessibile, frattura bianco-giallastra o bruno-giallastra, epidermide spessa, che mostra alcune fenditure e numerose ghiandole secretrici che appaiono come macchie brune; legno di colore più chiaro della corteccia, anello cambiale bruno-giallastro (1).

Proprietà organolettiche

Forte odore aromatico; sapore dolce, pungente, leggermente amaro (1).

Esame microscopico

Cellule suberose pluristratificate. Corteccia sottile, con poche ghiandole oleifere sparse. Floema discontinuo, largo (25-160 μm di diametro), relativamente grande sul lato esterno e che diviene gradualmente più piccolo, circondato da 6-9 cellule secretrici, tasche oleifere e canali oleiferi. Cambio ad anello. Raggi dello xilema di larghezza da 3 a 5 cellule; vasi sparsi, isolati od in gruppi di 2-3, disposti radialmente; cellule parenchimatiche contenenti granuli di amido (1).

Droga in polvere

Bruno-giallastra; le cellule parenchimatiche del floema sono fusiformi, con pareti leggermente ispessite, striature incrociate molto oblique, setti trasversali sottili e talvolta visibili; vasi scalariformi e reticolati frequenti, fino ad 80 μm di diametro; frammenti delle strutture secernenti talvolta visibili (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (7).

Materiali organici estranei

Nessun materiale estraneo (1).

Ceneri totali

Non più del 7,0% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2,0% (1).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Non meno del 45% con l'impiego di etanolo al 70% (1).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (8). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (8) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (7) e sui pesticidi (9).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (7).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (7).

Altri tests di purezza

Costituenti chimici, materiali di estrazione solubili in acqua e perdita all'essiccazione da determinare in accordo con le norme nazionali.

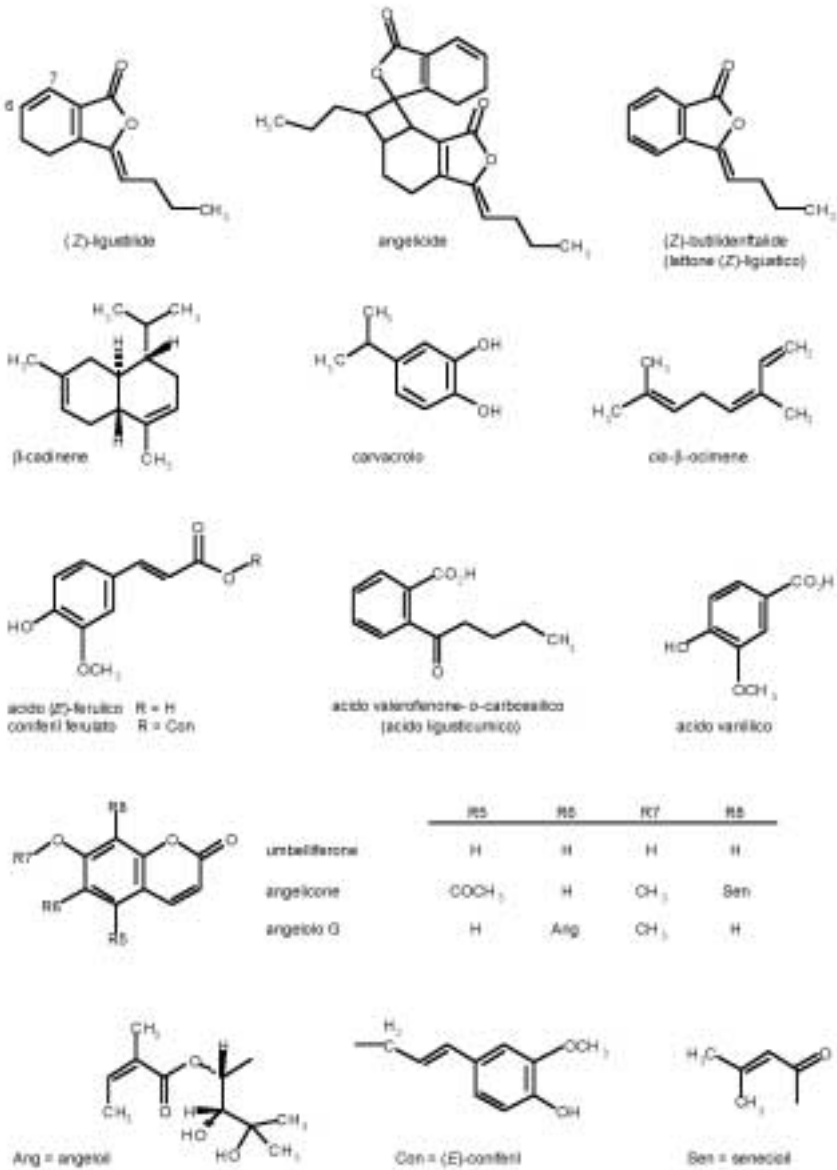
Saggi chimici

Sono stati messi a punto metodi di HPLC per la determinazione qualitativa e quantitativa dei componenti alchil ftalidici (10, 11). I requisiti nazionali per le quantità devono essere fissati tenendo conto delle variazioni di concentrazione riportate per l'olio essenziale (0,4-0,7%) (4) e per il ligustilide (0,5-5,0%) (10).

Principali costituenti chimici

I costituenti chimici caratteristici sono gli alchil ftalidi semplici (ligustilide, (Z)-ligustilide, (Z)-6,7-epossiligustilide, angelicide, (Z)-butilidenftalide, butilftalide, anidride 2,4-diidroftalica), che sono i principali componenti della frazione volatile delle radici. Altri costituenti caratteristici dell'olio essenziale hanno struttura terpenica (β -cadinene, carvacrolo e cis- β -ocimene). I costituenti non volatili sono dei composti fenilpropanoidi (acido (*E*)-ferulico, coniferil ferulato), dei composti benzenoidi (acido valerofenone-*o*-carbossilico e acido vanillico) e delle cumarine (angelolo G, angelicone e umbelliferone) (3, 4, 10, 11). Le analisi

si mediante HPLC hanno mostrato che il maggiore costituente delle radici è il ligustilide, che può superare il 5% (10). È stata riportata anche la presenza di frazioni costituite da lipopolisaccaridi a relativamente basso peso molecolare (12, 13). La struttura dei costituenti caratteristici è mostrata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno. Nonostante *Radix Angelicae Sinensis* sia stata reputata utile per il trattamento dei sintomi della menopausa, uno studio clinico randomizzato contro placebo ha concluso che 4,5 g della radice per giorno e per 24 settimane non ha alleviato la sintomatologia menopausale, incluse le vampate di calore (14).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento dei disturbi mestruali come la mestruazione irregolare, l'amenorrea e la dismenorrea (1, 3, 15-19). Come analgesico per il trattamento sintomatico dell'artralgia reumatica, del dolore addominale e in caso di dolore post-operatorio (1, 20). Trattamento della costipazione (1), dell'anemia (1, 20), dell'epatite cronica e della cirrosi epatica (20).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento degli stati di disidratazione, della lombaggine, delle mestruazioni anormali, dei sintomi della menopausa (incluse le vampate di calore), dell'ipertonia e dei disturbi nervosi (18, 24).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Contrazione della muscolatura liscia

Estratti con acqua calda di *Radix Angelicae Sinensis* hanno stimolato la muscolatura liscia della vescica, dell'intestino e dell'utero quando sono stati somministrati al cane per via endovenosa (10 g/kg di peso corporeo) (22). La somministrazione endovenosa ai gatti, ai ratti e ai conigli di un estratto acquoso o di un estratto con etanolo al 95% delle radici ha aumentato la forza delle contrazioni e il tono della muscolatura liscia dell'utero (4). Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che il decotto delle radici stimola il recettore H₁ nell'utero di topo (23). Il costituente responsabile di questa attività è un composto solubile in acqua e in alcool, non volatile e la cui struttura è ignota (4). Al contrario, il ligustilide, un costituente dell'olio essenziale delle radici, ha inibito le contrazioni di utero isolato di varie specie animali (20, 24). La somministrazione intraperitoneale alle cavie di ligustilide (0,14 ml/kg di peso corporeo) ha inibito la reazione asmatica indotta dall'acetilcolina e dall'istamina (25). Il ligustilide (32,5-130 µl/ml) ha inibito le contrazioni della trachea isolata di cavia indotte dal solfato di bario, dall'acetilcolina e dall'istamina (25).

Attività antiepatotossica

La somministrazione intraperitoneale di un decotto delle radici (11 ml/kg di peso corporeo) ha migliorato il danno epatotossico indotto nei ratti dalla galat-

tosamina (26). L'acido ferulico, un costituente delle radici, ha protetto i mitocondri epatici dal danno causato dai radicali liberi di ossigeno (27). Il pretrattamento per 10 giorni dei topi con dosi quotidiane di ferulato di sodio somministrate per via intragastrica (100 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto la tossicità epatica indotta dal paracetamolo (28), dal prednisolone (29) e dal bromobenzene (30).

Attività cardiovascolare

Studi cardioemodinamici hanno dimostrato che la somministrazione endovenosa ai cani anestetizzati di un estratto acquoso delle radici (2 g/kg di peso corporeo) ha aumentato il flusso ematico coronarico da 88 ml a 128 ml (per 100 g di muscolo cardiaco/minuto dopo l'iniezione). Sono diminuiti anche la resistenza vascolare coronarica e il consumo di ossigeno da parte del miocardio, mentre il ritmo cardiaco o è diminuito o è rimasto invariato (31). Un estratto delle radici ha aumentato il flusso ematico coronarico nel cuore isolato di cavia (32).

Sia gli estratti acquosi che quelli etanoliche delle radici hanno esercitato effetti sull'aritmia indotta in vari modelli animali dall'epinefrina, dal cloruro di bario e dalla digitale (32, 33). La somministrazione endovenosa di un estratto etanoliche delle radici (4 g/kg di peso corporeo) ha antagonizzato nel gatto l'aritmia indotta dal cloroformio e dall'epinefrina (34). Gli estratti con etanolo delle radici e l'acido ferulico hanno ripristinato il normale ritmo sinusoidale dopo aritmia indotta dall'ouabaina nel muscolo ventricolare isolato di gatto (20). Gli estratti acquosi delle radici hanno ridotto l'ampiezza del potenziale di azione e della fase Q e hanno prolungato il periodo refrattario effettivo e del potere di tale azione nel miocardio di cavia (35). La somministrazione endovenosa di un estratto acquoso delle radici (50 mg/kg di peso corporeo) a conigli cui era stato effettuato il legamento dell'arteria coronaria ascendente anteriore ha protetto gli animali dalle disfunzioni e dai danni al miocardio provocati dall'ischemia e riperfusione (36). Un estratto acquoso delle radici si è legato ai recettori della nitrendipina e del diltiazem dimostrando di esercitare un'attività bloccante i canali del calcio (37). Un dimero del ligustilide isolato dalle radici ha impedito il legame della [³H]nitrendipina con i canali del calcio sensibili alla diidropiridina (concentrazione inibente 50% [IC₅₀] 0,4 μmol/l) (38). Poiché è noto che i bloccanti dei canali del calcio esercitano pronunciati effetti sul sistema cardiovascolare, questa attività può spiegare alcuni degli effetti esercitati dagli estratti delle radici sullo stesso sistema.

Attività antitrombotica

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno mostrato che gli estratti delle radici inibiscono l'aggregazione piastrinica esercitando un'attività antitrombotica (20). Gli estratti acquosi delle radici (200 mg/ml) o l'acido ferulico (0,4 mg/ml) hanno inibito *in vitro* l'aggregazione piastrinica indotta da ADP o da collagene (39). Un estratto delle radici con acqua calda (500 mg/ml) o l'acido ferulico (1 mg/ml) hanno inibito *in vitro* l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina e il rilascio di [³H]5-idrossitriptamina dalle piastrine marcate (39). Un estratto acquoso delle radici ha inibito l'aggregazione piastrinica indotta sia da ADP che dal collagene

quando somministrato ai ratti per via endovenosa (200 mg/ml) (20, 39). Il meccanismo d'azione sembra coinvolgere l'inibizione delle cicloossigenasi e la trombassano A₂ sintasi esercitata dall'acido ferulico, con conseguente diminuzione della produzione di trombassano A₂ (40). L'attività antitrombotica della droga è associata con l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, con la riduzione della concentrazione plasmatica del fibrinogeno, con cambiamenti nella carica superficiale delle cellule e con la diminuzione della viscosità del sangue (20).

La somministrazione intraperitoneale ai topi sani e a topi anemici di polisaccaridi isolati dalle radici ha aumentato l'ematopoiesi, come mostrato dall'aumento delle unità formanti colonie nelle cellule del midollo osseo (12, 41). I polisaccaridi hanno promosso la proliferazione e la differenziazione delle cellule ematopoietiche progenitrici sia nei topi sani che in quelli anemici (13). I risultati di questi studi hanno indicato che i polisaccaridi possono aumentare l'ematopoiesi stimolando i macrofagi, i fibroblasti e i linfociti a secernere nel tessuto ematopoietico e muscolare fattori di crescita ematopoietici (13).

Farmacologia clinica

Disturbi mestruali

Esiste una certa casistica relativa all'impiego clinico di *Radix Angelicae Sinensis* nel trattamento dell'amenorrea e della dismenorrea, la quale è stata però pubblicata tra il 1899 e il 1910 (15-18). È quindi necessario condurre studi clinici randomizzati controllati al fine di confermare queste osservazioni. Negli studi facenti parte della primitiva casistica, le pazienti venivano trattate per 1 settimana precedente le mestruazioni con 5 ml tre volte al giorno prima dei pasti di un estratto fluido delle radici. Nella maggior parte dei casi, il trattamento ha eliminato il dolore premestruale e indotto il flusso mestruale. Non è stata osservata attività abortiva in due donne gravide trattate con lo stesso estratto fluido (15). In altri studi, l'estratto fluido è stato impiegato per il trattamento della dismenorrea in donne nullipare e di gravi emorragie in donne pluripare. La somministrazione per 1 settimana precedente le mestruazioni di 5 ml tre volte al giorno dell'estratto fluido è risultata efficace nel diminuire il dolore premestruale e l'endometrite cronica (16). Sono stati descritti ulteriori casi di trattamenti con lo stesso estratto fluido (5 ml per tre volte al giorno) effettuati con successo in donne con amenorrea o dismenorrea (17, 18). In un altro studio, 112 donne affette da dismenorrea sono state trattate per 3-7 giorni con il dimero del ligustilide isolato dalle radici. Il trattamento è risultato efficace nel 77% delle pazienti. Sono stati osservati lievi effetti collaterali, come nausea e capogiri, che sono scomparsi dopo la sospensione del trattamento (42).

Contrazione della muscolatura liscia

È stato riportato che un decotto delle radici ha stimolato in alcune pazienti la muscolatura liscia uterina, senza tuttavia indicare gli scopi del trattamento e le dosi somministrate (19). Un decotto delle radici ha diminuito la viscosità del sangue dopo che è stato somministrato a sei pazienti (11).

Controindicazioni

Radix Angelicae Sinensis non deve essere somministrata ai bambini o ai pazienti che soffrono di diarrea, malattie emorragiche o ipermenorrea e non deve essere impiegata durante la gravidanza e l'allattamento (4).

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

La diminuzione dei tempi di protrombina è stata osservata in conigli che avevano ricevuto sia una dose sottocutanea singola di warfarin (2 mg/kg di peso corporeo) sia ripetute dosi orali di Radix Angelicae Sinensis (2 g/kg di peso corporeo due volte al giorno per 3 giorni) (43). Di conseguenza, i pazienti sotto terapia anticoagulante devono essere avvisati di non prendere Radix Angelicae Sinensis senza supervisione medica.

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni

Allattamento

Vedi controindicazioni

Uso pediatrico

Vedi controindicazioni

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, la carcinogenesi, la mutagenesi e gli effetti negativi sulla fertilità.

Reazioni avverse

Viene generalmente ritenuto che la somministrazione orale di Radix Angelicae Sinensis causi pochi effetti collaterali; tuttavia, può verificarsi cefalea negli individui sensibili (14, 19). Non sono state osservate reazioni avverse in 40 soggetti che avevano ricevuto per 30 giorni la somministrazione endovenosa di una dose giornaliera di un estratto acquoso delle radici (240 ml/persona) (19).

Forme di dosaggio

Droga polverizzata ed estratti fluidi (4). Conservare in recipienti impermeabili all'aria da collocare in un posto fresco, secco e protetto dall'umidità (1).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dose giornaliera: 4,5-9 g di droga (1).

Bibliografia

1. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol.1* (English ed.). Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
2. Hiroe M. *Umbelliferae of Asia*, Kyoto, Eikodo, 1958.
3. Hsu HY. *Oriental Materia medica, a concise guide*. Long Beach, CA. Oriental Healing Arts Institute, 1986.
4. Zhu DPQ. Dong quai. *American Journal of Chinese Medicine*, 1987, 15:117-125.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, II, January 1, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. *Medicinal plants in Viet Nam*, Manila, world Health Organization, 1990 (WHO regional Publications, Western Pacific Series, No.3).
- 7.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
8. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
9. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
10. Lin LZ et al. Liquid chromatographic-electrospray mass spectrometric study of phthalides of *Angelica sinensis* and chemical changes of Z-ligustilide. *Journal of Chromatography A*, 1998, 810:71-79.
11. Terasawa K et al. Chemical and clinical evaluation of crude drugs derived from *Angelica acutiloba* and *A. sinensis*. *Fitoterapia*, 1985, 56: 201-208.
12. Ma LF et al. The effect of *Angelica sinensis* polysaccharides on mouse bone marrow hematopoiesis. *Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi*, 1988, 9:148-149.
13. Wang Y, Zhu B. The effect of *Angelica* polysaccharide on proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, 1996, 76:363-366.
14. Hirata JD et al. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*, 1997, 68:981-986.
15. Mueller A. versuche über die Wirkungsweise des Extrakts des chinesischen Emmenagogon Tang-kui (Man-mu) oder Eumenol-Merek. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1989, 46:796-798.
16. Langes H. Beobachtungen bei der Verwendung einiger neuer Medikamente. Eumenol, Dionin und Stypticin. *Therapeutische Monatshefte*, 1901, 7:363.
17. Palm.R. Erfahrungen mit Eumenol. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1910, 4:23-25.
18. Buck P. Un nouveau remède spécifique contre la dysmenorrhée: l'eumenol. *Belgique médicale*, 1899, 2:363-365.
19. Chang HM, But PPH, eds. *Pharmacology and applications of Chinese materia medica*. Vol. 1. Philadelphia, PA, World Scientific Publishing, 1986.
20. Mei QB, Tao JY, Cui B. Advances in the pharmacological studies of *Radix Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (Chinese Danggui). *Chinese Medical Journal*, 1991, 104:776-781.
21. Duke JA, Ayensu ES. *Medicinal plants of China*. Vol. 1. Algonac, MI, Reference Publications, 1985.
22. Schmifdt CF et al. Experiments with Chinese drugs. 1. Tang-kuei. *Chinese Medical Journal*, 1924, 38:362.

23. Shi M, Chang L, He G. Stimulating action of *Carthamus tinctorius* L., *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels and *Leonurus sibiricus* L. on the uterus. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, 1995, 20: 173-175.
24. Pi XP. Effects of *Angelica sinensis* on uterus. *National Medical Journal of China*, 1955, 40:967.
25. Tao JY et al. Studies on the antiasthmatic action of ligustilide of dang-gui, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 1984, 198:561-565.
26. Xiong X et al. The protective effect of Radix Angelicae Sinensis against acute liver damage by D-galactosamine in rats: a histochemical study. *Wu-han I Hsueh Yuan Hsueh Pao*, 1982, 11:68-72.
27. Lin YH et al. Protective effect of sodium ferulate on damage of the rat liver mitochondria induced by oxygen free radicals. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 1994, 29:171-175.
28. Wang H., Peng RX. Sodium ferulate alleviated paracetamol-induced liver toxicity in mice. *Yao Hsueh Hsueh Pao*, 1994, 15:81-83.
29. Wu DF et al. Sodium ferulate alleviates prednisolone-induced liver toxicity in mice. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1988, 30:801-805.
30. Wu DF, Peng RX. The effect of sodium ferulate on bromobenzene-induced liver injury in mice. *Zhongguo Yaoxue Zazhi*, 1995, 30:597-599.
31. Chou YP. The effect of *Angelica sinensis* on hemodynamics and myocardic oxygen consumption in dogs. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1979, 14:156-160.
32. Pen RX. Pharmacological effects of danggui (*Angelica sinensis*) on cardiovascular system. *Chinese Traditional Herb Drugs*, 1981, 12:321.
33. Cha L. Effects of *Angelica sinensis* on experimental arrhythmias. *Chinese Pharmaceutical Bulletin*, 1981, 16:259.
34. Cha L, Chien CC, Lu FH. Antiarrhythmic effect of *Angelica Sinensis* root, tetrandrine and *Sophora flavescens* root. *Chinese Pharmaceutical Bulletin*, 1981, 16:53-54.
35. Wei ZM et al. A study on the electrophysiology in antiarrhythmia effect of *Angelica sinensis*. *Journal of Beijing College of Traditional Chinese Medicine*, 1985, 8:40.
36. Chen SG et al. Protective effects of *Angelica sinensis* on myocardial ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Chung-kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1995, 15:486-488.
37. Hon PM. A ligustilide dimer from *Angelica sinensis*. *Phytochemistry*, 1990 29:1189-1191.
38. Han GQ. The screening of Chinese traditional drugs by biological assay and the isolation of some active components. *International Journal of Chinese Medicine*, 1991, 16:1-17.
39. Yin ZZ. The effect of danggui (*Angelica sinensis*) and its ingredient ferulic acid on rat platelet aggregation and release of 5-HT. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1980, 15:321.
40. Xu LN. Effect of sodium ferulate on arachidonic acid metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1990, 25:412.
41. Chen YC, Gao YQ. Research on the mechanism of blood-tonifying effect of dang-gui buxue decoction. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, 1994, 19:43-45, 63.
42. *Compendium of materia medica*. Shanghai, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Science and Technical Press, 1996:1341-1355.
43. Lo A et al. Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 1995, 20:55-60.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Flos Calendulae

Definizione

Flos Calendulae consiste nei fiori ligulati o nelle infiorescenze essiccati di *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) (1-3).

Sinonimi

Le Asteraceae sono note anche come Compositae.

Alcuni nomi comuni

Atunjaq, calendula, Chinese safflower, cuc kim tiên, djamir, djomaira, femminell, flamenquilla, fleur de calandule, fleur de souci, fleur de souci officinal, fleurs de tous les mois, garden marigold, gold-bloom, Goldblume, gole hamisheh bahar, hen and chickens, Körömvirag, lellousha, maravilla, marigold, mary-bud, ok-hhawan, pot marigold, qaraqus, qawqhan, quaqahan, ringflower, Ringelblüten, saialill, sciure'e Sant'antonio, souci, souci des jardins, tabsoult, toukinsenka, tousslat, uchu k'aspa, virreina, xu xi, zergul zertzira, zobeida, zubaydah (4-7).

Areale di diffusione

Indigena dell'Europa Centrale, Orientale e Meridionale. Coltivata per scopi commerciali nel Nord America, nei Balcani, nell'Europa dell'Est e in Germania (6, 8).

Descrizione

Erba annuale, molto ramificata fin dalla base, assai odorosa, alta fino a 0,3-0,6 m; fusto angoloso, peloso e robusto. Foglie sessili, di color verde chiaro, con base semi-amplessicaule; intere, a margine ondulado o vagamente denticulato; peli ghiandolari su entrambe le facce; foglie inferiori spatolate, ottuse, talora acute all'apice, lunghe da 10 a 20 cm e larghe da 1 a 4 cm; foglie superiori oblunghie e mucronate, lunghe da 4 a 7 cm. Brattee involucriali lunghe 7-15 mm, ricoperte di lunghi peli ghiandolari; quelle più interne con margine pellucido e scarioso; fiori periferici spesso multiseriati nelle piante coltivate; corolla oblungo-spatolata, giallo vivace od arancione, lunga 15-25 mm e larga 3 mm, 1-3 dentata con 4 o 5 venature, margine intero, ricoperta alla base da peli patenti, lunghi e grossi; corolla dei fiori del disco arrotondata, con apice 3-dentato, lunga da 1,5 a 2,5 cm e di diametro da 4 a 7 mm, tubo lungo 5 mm e lembo moderatamente allargato. Stigma corto, spesso, peloso; ovario oblungo, 0,5 mm di lunghezza, che si accartocchia dopo l'antesi. Acheni strettamente oblungi, fortemente incurvati, debolmente costoluti, leggermente pubescenti o glabri, lunghi 10-12

mm, gli acheni più esterni con superficie delle coste verrucosa, quelli più interni spinoso-verrucosa, sovente con margini ampi e ispessiti (2, 7, 9).

Parte utilizzata: fiori ligulati ed infiorescenze essiccati

Aspetto generale

I fiori ligulati sono costituiti da una ligula gialla, arancione od arancio-gialla, larga 3-5 mm e circa 7 mm nella parte centrale, con apice 3-dentato, pelosa, in parte incurvata a forma di falce, tubo bruno-giallastro o bruno-aranciato con stilo sporgente e stigma bilobo; occasionalmente con un ovario parzialmente piegato da bruno-giallastro a bruno-aranciato. I fiori tubulosi, lunghi circa 5 mm, consistono di una corolla 5-lobata gialla, rosso-aranciata o violetto-rossa e di un tubo bruno-giallastro o bruno aranciato, peloso nella parte inferiore, solitamente con un ovario ripiegato da bruno-giallastro a bruno-aranciato (1).

Proprietà organolettiche

Lieve odore piacevolmente aromatico (10, 11); sapore amaro (2).

Esame microscopico

Cellule dell'epidermide interna dei fiori del raggio allungate, rettangolari ed a pareti quasi lisce, cuticola debolmente striata; stomi assenti; cellule dell'epidermide esterna simili, ma con 3 o 4 stomi anomocitici; tricomi molto numerosi sul tubo, biseriati; cellule dell'epidermide dello stigma a parete liscia, poligonali. Nei fiori del disco, cellule dell'epidermide esterna allungate, a parete liscia o leggermente sinuosa, stomi assenti; tricomi abbondanti nella zona al di sotto del punto di inserzione degli stami, soprattutto ghiandolari, uniseriati o biseriati. All'interno della parte superiore dell'antera, uno strato di cellule da isodiametriche ad allungate, a parete moderatamente ispessita, lignificate e punteggiate; granuli di polline sferici, fino a 45 µm di diametro, con 3 pori germinativi, esina finemente granulosa, con spine numerose e corte; parte superiore dello stigma ricoperta da corte papille a bulbo (2).

Droga in polvere

Verde-gialla; frammenti delle corolle contenenti goccioline di olio giallo pallido; alcune corolle con stomi anomocitici abbastanza grandi, altre contenenti cristalli prismatici e druse molto piccole di ossalato di calcio. Peli di rivestimento biseriati, pluricellulari e conici; peli ghiandolari con piede uniseriato o biseriato pluricellulare e testa grande, ovoidale, biseriata, pluricellulare. Granuli di polline sferoidali fino a 45 µm di diametro, esina finemente granulosa, con spine numerose e corte e con 3 pori germinativi; occasionali frammenti dello stigma con papille corte ed a bulbo (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico nonché cromatografia su strato sottile per la determinazione del contenuto in flavonoidi (1, 2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Materiali organici estranei

Non più del 5% di brattee e non più del 2% di altro materiale estraneo (1, 2).

Ceneri totali

Non più del 10% (2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2% (2).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 20% (2).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (13) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12) e sui pesticidi (14).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

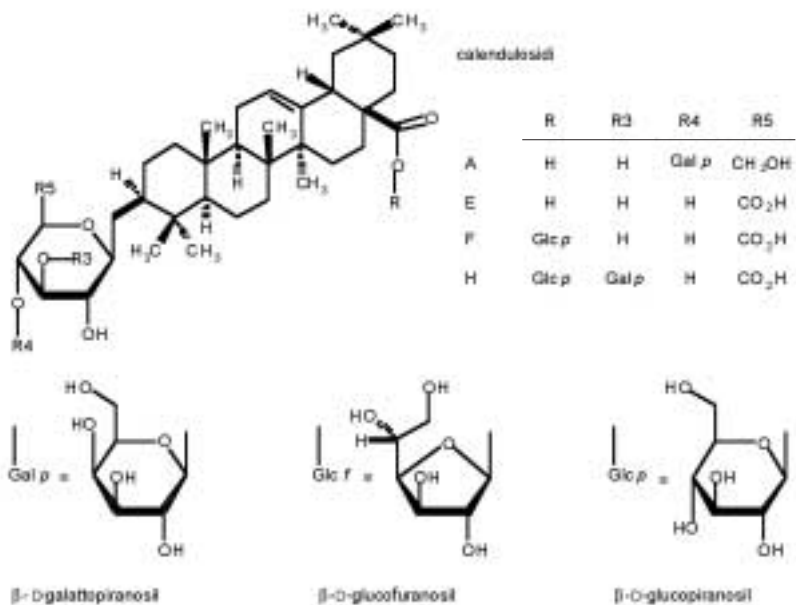
Costituenti chimici, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

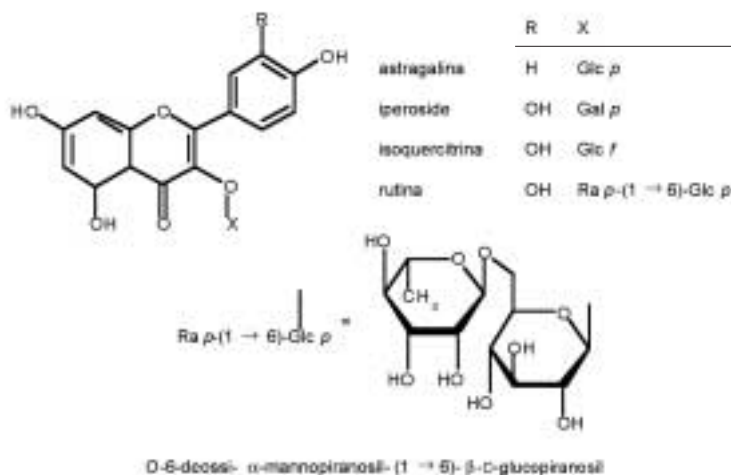
Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,4% di flavonoidi determinati spettrofotometricamente e calcolati come iperoside (1). È disponibile anche un metodo di cromatografia liquida a elevate prestazioni (15).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono le saponine triterpeniche (2-10%) basate sull'acido oleanolico (p.e. i calendulosidi) e i flavonoidi (3-O-glicosidi dell'isoramnetina e della quercetina), che includono l'astragalina, l'iperoside, l'isoquercitrina e la rutina. Altri costituenti sono l'olio essenziale, i sesquiterpeni (p.e. il cariofillene) e i triterpeni (p.e. la α - e la β -amirina, il lupeolo e il lupenone) (5, 6, 16). È stata descritta anche la presenza di polisaccaridi (17). Le strutture delle saponine triterpeniche caratteristiche e dei flavonoidi sono illustrate qui di seguito.





Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento esterno di tagli superficiali, lievi infiammazioni della pelle e delle mucose del cavo orale e delle ulcerazioni alle gambe (2, 18, 19).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'amenorrea, dell'angina, delle febbri, della gastrite, dell'ipotesione, dell'itterizia, dei reumatismi e del vomito (2, 5, 6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Fagocitosi

Tre polisaccaridi isolati dall'estratto acquoso di *Flos Calendulae* hanno aumentato nel test *in vitro* della clearance del carbone colloidale la fagocitosi nei granulociti umani (17). L'iniezione intraperitoneale di una frazione polisaccaridica isolata da un estratto acquoso di *Flos Calendulae* ha aumentato la fagocitosi nei topi (10 mg/kg di peso corporeo) (20). La somministrazione intraperitoneale di una frazione non saponificabile (0,5 mL) di un estratto idroalcolico dei fiori ha debolmente stimolato la fagocitosi nei topi inoculati con *Escherichia coli*. L'estratto alcolico non è tuttavia risultato attivo (21).

Attività antimicrobica

L'olio essenziale dei fiori ha inibito *in vitro* la crescita di *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* (22). Una frazione flavonoidica isolata dai fiori ha inibito *in vitro* la crescita di *S. aureus*, *Sarcina lutea*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida monosa* (23). Tuttavia, gli estratti cloroformico, etanolic, metanolic o acquoso dei fiori non hanno inibito *in vitro* la crescita batterica (24-26). Gli estratti acetonic, etanolic e acquoso hanno inibito *in vitro* la crescita del fungo *Neurospora crassa* (27). Vari estratti dei fiori hanno inibito la crescita *in vitro* di *Trichomonas vaginalis* (28). Responsabili dell'attività antimicrobica sembrano essere i terpeni ossigenati (29).

Attività antivirale

Una tintura dei fiori ha soppresso *in vitro* la replicazione di Herpes simplex e dei virus dell'influenza A2 e APR-8 (30). Un estratto acquoso dei fiori non è invece risultato attivo (31). Un estratto cloroformico dei fiori ha inibito *in vitro* la replicazione di HIV-1 nelle cellule linfocitiche MOLT-4 acutamente infettate (IC_{50} 0,4 mg/mL) (32). Anche un estratto cloroformico ha inibito in maniera dose-dipendente la trascrittasi inversa di HIV-1 (EC_{50} 51,0 μ g/mL). Un estratto dei fiori con acqua calda al 5% (2 mL) ha inibito la replicazione del virus dell'encefalite dopo la somministrazione intraperitoneale ai topi (33).

Attività antiinfiammatoria

L'applicazione topica ai topi di una dose di 1,2 mg/orecchio di un estratto dei fiori con etanolo al 70% (corrispondente a 4,16 mg della droga) ha ridotto del 20% l'edema indotto nell'orecchio degli animali dall'olio di croton (34). L'applicazione esterna di un estratto dei fiori con anidride carbonica (300 μ g/cm²) ha soppresso l'edema indotto nell'orecchio dei topi dall'olio di croton (34). La frazione triterpenica di un estratto dei fiori ha esercitato una marcata attività antiinfiammatoria (1 μ g/orecchio) contro l'edema indotto nell'orecchio dei topi dal 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato (35). L'estere del faradiolo isolato dai fiori (200 μ g/cm²) ha inibito l'edema indotto nell'orecchio dei topi (36). La somministrazione intragastrica di un estratto acquoso dei fiori (100 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema indotto nella zampa dei ratti dalla carragenina (37). Un estratto dei fiori con etanolo all'80% è risultato però debolmente attivo (11%) quando una dose di 100 mg/kg di peso corporeo è stata somministrata oralmente 1 ora prima dell'induzione dell'edema (38). I glicosidi dell'isoramnetina isolati dai fiori hanno inibito *in vitro* la lipossigenasi del polmone di ratto (39).

Attività di riparazione delle ferite

L'applicazione esterna di un estratto idroalcolico ha accelerato la velocità di contrazione e di epitelizzazione di ferite provocate per escissione nei ratti (40). Un estratto dei fiori essiccato a bassa temperatura ha indotto la vascolarizza-

zione nel test della membrana corioallantoidea di pollo. Nelle sezioni istologiche delle membrane corioallantoiche trattate è risultato presente lo ialuronano, un glicosaminoglicano tissutale associato con il processo di neovascolarizzazione (41).

Farmacologia clinica

Nonostante non siano mai stati condotti studi clinici randomizzati controllati, si trova nella letteratura medica non recente la descrizione di due casistiche che costituiscono un sostegno all'uso tradizionale di Flos Calendulae. Questi rapporti si riferiscono all'impiego di una tintura concentrata dei fiori applicata mediante compresse con lo scopo di ridurre l'infiammazione e la suppurazione e di accelerare la guarigione di ferite (42, 43). Questi rapporti possono essere considerati esclusivamente di valore storico.

Controindicazioni

Flos Calendulae è controindicata nei casi di allergia nota alle piante della famiglia delle Asteraceae (Compositae) (18).

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Le saponine isolate da Flos Calendulae non sono risultate mutagene quando saggiate alla concentrazione di 400 µg/mL nel *Salmonella*/microsome assay eseguito impiegando il ceppo TA98 di *S. typhimurium* senza o con attivazione metabolica con S9 (44). Estratti dei fiori non sono risultati cancerogeni dopo la somministrazione intragastrica ai ratti (per 22 mesi) o agli hamsters (per 18 mesi) di una dose giornaliera di 0,15 g/kg di peso corporeo (45). I saggi di mutagenesi nel *Salmonella*/microsome assay (ceppi TA98, TA100, TA1535 e TA1537 di *S. typhimurium*) eseguiti con l'estratto fluido sono risultati negativi fino alla concentrazione di 5 mg/piastra. Nel test del micronucleo di midollo osseo di topo, la somministrazione per 2 giorni di dosi fino a 1 g/kg di peso corporeo è risultata ugualmente negativa (46). Un estratto fluido dei fiori (100 mg/mL, etanolo al 60%) è risultato genotossico quando saggiato sia nel test del cross-over mitotico che in quello dell'aggregazione cromosomica eseguiti nel diploide eterozigotico D-30 di *Aspergillus nidulans* (46).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, gli effetti durante l'allattamento e l'uso pediatrico. Di conseguenza, Flos Calendulae non deve essere somministrata durante la gestazione e l'allattamento o ai bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Sono stati riportati casi di lieve sensibilizzazione della pelle (47).

Forme di dosaggio

L'infuso per uso topico; gli estratti acquoso o alcoolici, le tinture e gli unguenti per uso esterno (2, 18, 19). Conservare in un recipiente ermeticamente chiuso e impermeabile alla luce (1).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Applicazione topica: un infuso di 1-2 g/150 mL (18). Uso esterno: un estratto con alcool al 40% (1:1) o una tintura in alcool al 90% (1:5) (2). La tintura non deve venire diluita nel caso del trattamento delle ferite; per le compresse di garza, la tintura viene normalmente diluita ad almeno 1:3 con acqua sterilizzata (18, 48, 49). Unguento: al 2-5% (48, 50).

Bibliografia

1. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
2. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
3. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
4. Boulos L. *Medicinal plants of North Africa*. Cairo, Reference Publications, 1983.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, January 28, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA. Blakiston, 1950
8. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*, 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1996.
9. Backer CA, Van den Brink B. *Flora of Java. Vol. 2*. Noordfog-Groningen, NVP, 1965:574.
10. *Pharmacopoea helvetica*, 8th ed. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1997.
11. *Pharmacopée française*. Paris Adrapharm, 1996
- 12.* *Quality control methods for medicinal plants materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
15. Vidal-Ollivier E et al. Dosage par CLHP. Des flavonides majoritaires de *Calendula officinalis* L. En fonction de la variété culturale et de la date de récolte. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 1991, 66:318-320.
16. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
17. Varljen J, Lipták A, Wagner H. Structural analysis of a rhamnoarabinogalactan and arabinogalactans with immunostimulating activity from *Calendula officinalis*. *Phytochemistry*, 1989, 28:2379-2383.
18. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 1. Elburg, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1996.

19. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
20. Wagner H. et al. Immunstimulierend wirkende Polysaccharide (Heteroglykane) aus höheren Pflanzen. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 7:1069-1075.
21. Delaveau P et al. Drogues végétales stimulant l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial. *Planta Medica*, 1980, 40:49-54.
22. Janssen AM et al. Screening for antimicrobial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceuticals Weekblad*, 1986, 8:289-292.
23. Tarle D, Dvorzak I. Antimicrobial substances in Flos Calendulae, *Farmacevski Vestnik* (Ljubljana), 1989, 40:117-120.
24. Rios JL, Recio MC, Villar A. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. *Journal of Ethnopharmacology*, 1987 21:139-152.
25. Dornberger K, Lich H. Screening for antimicrobial and presumed cancerostatic plant metabolites. *Pharmazie*, 1982, 37:215-221.
26. Acevedo JG, Lopez JL, Cortes GM. In vitro antimicrobial activity of various plant extracts used by purepecha against some Enterobacteriaceae. *International Journal of Pharmacognosy*, 1993, 31:61-64.
27. Kubas J. Investigations on known or potential antitumoral plants by means of microbiological tests *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica*, 1972, 15:87-100.
28. Racz G et al. Trichomonicidal and anthelmintic activity of Roumanian folkloric plants. *Planta Medica*, 1980, 39:257A.
29. Gracza L. Oxygen-containing terpene derivatives from *Calendula officinalis*. *Planta Medica*, 1987, 53:227.
30. Bogdanova NS et al. Study of antiviral properties of *Calendula officinalis*. *Farmakol Toksikol* (Moscow), 1970, 33:349.
31. May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1-7.
32. Kalvatchev Z. et al. Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 1997, 51:176-180.
33. Fokina GI et al. Experimental therapy of tick-bone encephalitis. *Soviet Progress in Virology*, 1991, 1:27-31.
34. Della-Loggia R et al. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* flowers. *Planta medica*, 1994, 60:516-520.
35. Akihisa T et al. Triterpene alcohols from the flowers of Compositae and their anti-inflammatory effects. *Phytochemistry*, 1996, 43:1255-1260.
36. Zitterl-Elgseer K et al. Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esetrts of marigold (*Calendula officinalis* L.) *Journal of Ethnopharmacology*, 1997, 57:139-144.
37. Peyroux J et al. Anti-oedemic and anti-hyperhaemic properties of *Calendula officinalis* L. *Plantes médicinales et Phytotherapie*, 1981, 15:210-216.
38. Mascolo N et al. Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Research*, 1987, 1:20-31.
39. Bezakova L et al. Inhibitory activity of isorhamnetin glycosides from *Calendula officinalis* L. on the activity of lipoxygenase. *Pharmazie*, 1996, 51:126-127.
40. Rao SG. et al. *Calendula* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia*, 1991, 62:508.
41. Patrick KFM et al. Induction of vascularisation by an aqueous extract of the flowers of *Calendula officinalis* L. the european marigold. *Phytomedicine*, 1996, 3:11-18.
42. Livezey A. Some observations on our indigenous medical flora. *Medical and Surgical Reporter*, 1868, 19:85.
43. Reynolds RG. *Calendula*. *Pacific Medical and Surgical Journal*, 1886, 29:720.

44. Elias R et al. Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L. *C. arvensis* L. and *Hedera helix* L. *Mutagenesis*, 1990, 5:327-331.
45. Avramova S et al. Source of new products for the cosmetic industry. *Medical and Biological information*, 1998, 4:28-32.
46. Ramos A et al. Genotoxicity of an extract of *Calendula officinalis* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 1998, 61:49-55.
47. Bruynzeel DP et al. Contact sensitization by alternative topical medicaments containing plant extracts. *Contact Dermatitis*, 1992 27:278-279.
48. Willuhn G. Pflanzliche Dermatika, eine kritische Uebersicht. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1992, 132:1873-1883.
49. Van Hellemont J. *Fytotherapeutisch compendium*, 2nd ed. Utrecht, Bohn, Scheltema & Holkema, 1998:113-114.
50. Hänsel R et al., eds *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Bd. 4: Drogen A-K, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Flos Caryophylli

Definizione

Flos Caryophylli consiste nei boccioli fiorali essiccati di *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry (Myrtaceae) (1-5).

Sinonimi

Caryophyllus aromaticus L., *Eugenia aromatica* (L.) Baill., *E. caryophylla* Thumb., *E. caryophyllus* (C. Spreng.) Bull. et Harr., *Jambosa caryophyllus* (Spreng.) Nied., *Myrtus caryophyllus* Spreng. (1, 5-8).

Alcuni nomi comuni

Benefundi, choji, choko, chouji, choukou, clavero, clavo de olor, clous de girofle, clove, cloves, colve, ding huong, dingxiang, flores caryophylli, Gewürznelken, girofle, giroflier, glove, gurunful, harilik negipuu, kaan phluu, kaan pluu, kade, kanumfari, karafwu, karanho, kau-phlu, konofuru, koronfol, lauang, laung, lawang, Nägelein, osaragbogo-eze, qaranfal, qoranful, qronfel, szegfűszeg, ud-nuwwar (1, 6-9).

Areale di diffusione

Indigena delle Molucche e delle Filippine Meridionali, ma attualmente coltivata in molte aree tropicali dell'Africa (p.e. Madagascar e Repubblica Unita della Tanzania), del Sud America, dell'Indonesia, della Malesia e dello Sri Lanka (7, 8).

Descrizione

Piccolo albero sempreverde, alto da 10 a 20 m. Foglie opposte, picciolate, lanceolate, colore da quasi rosa a verde scuro, con ghiandole traslucide, aromatiche, hanno da giovani un odore pungente. L'infiorescenza consiste in un racemo composto e porta dei bocci fiorali che hanno la forma di un chiodo prima della fioritura. Fiori rossi con quattro petali concavi sovrapposti che cadono non appena il fiore si apre; stami numerosi; calice a 4 lobi. Frutto drupa carnosa, rossa scura. I boccioli lasciano uscire l'olio con facilità quando vengono schiacciati o grattati con un'unghia (7).

Parte utilizzata: boccioli fiorali essiccati

Aspetto generale

Boccioli fiorali lunghi 10-20 mm, di colore da marrone-rossastro chiaro a marrone scuro; parte inferiore (ipanzio) consistente, cilindrica, in qualche modo appiattita,

quadrangolare, che si assottiglia verso la base e porta all'apice 4 sepali spessi, triangolari, divergenti, che si alternano con 4 petali arrotondati, fragili, non aperti, membranosi, embriciati, a formare una testa quasi sferica di colore chiaro. Epidermide dell'ipanzio a cellule piccole, a parete ispessita, isodiametriche, con cuticola molto spessa, con stomi senza cellule annesse. Strato parenchimatrico contenente numerose tasche ghiandolari schizo-lisigene grandi (fino a circa 200 μm di lunghezza), ovali, allungate radialmente, disposte in 2 o 3 strati più o meno fusi. Parenchima e collenchima contenenti druse di ossalato di calcio ed attraversati da piccoli fasci vascolari distribuiti irregolarmente e costituiti da vasi spiralati sottili (fino a 20 μm di diametro), solitamente accompagnati da fibre del periciclo isolate, fusiformi (200-650 μm di lunghezza e fino a 40 μm di diametro), con le pareti lignificate fortemente ispessite. Lacunare formato da parenchima a pareti sottili. La columella è costituita da un filamento di cellule parenchimatriche con numerosi piccoli fasci vascolari disposti vicini fra loro. Sepali, con epidermide simile a quella dell'ipanzio, con numerosi stomi sulla faccia esterna; mesofillo con cellule rotondeggianti od a stella, numerose tasche ghiandolari ovoidali e druse di ossalato di calcio, ed attraversati da pochi fasci vascolari, sottili. Petali, con epidermide formata da cellule a parete liscia e sottile; stomi assenti; mesofillo indifferenziato contenente tasche ghiandolari e druse di ossalato di calcio, ed attraversato da piccoli fasci vascolari. Stami, con filamenti che presentano un fascio vascolare centrale e tasche ghiandolari al di sotto dell'epidermide; connettivo con una grande tasca ghiandola all'apice della parete dell'antera, con lo strato meccanico e piccole druse di ossalato di calcio lungo la linea di deiscenza. Granuli di polline triangolari, tricolpati, di 10-20 μm di diametro. Stilo, con epidermide simile a quella dell'ipanzio, e costituito da piccole cellule collenchimatriche, con druse di ossalato di calcio, tasche ghiandolari allungate radialmente, attraversato da 2 sottili fasci vascolari (1).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico, fortemente aromatico; sapore pungente, speziato e seguito da una lieve sensazione di intorpidimento (1, 3, 5).

Esame microscopico

Epidermide dell'ipanzio a cellule piccole, a parete ispessita, isodiametriche, con cuticola molto spessa, con stomi senza cellule annesse. Strato parenchimatrico contenente numerose tasche ghiandolari schizo-lisigene grandi (fino a circa 200 μm di lunghezza), ovali, allungate radialmente, disposte in 2 o 3 strati più o meno fusi. Parenchima e collenchima contenenti druse di ossalato di calcio ed attraversati da piccoli fasci vascolari distribuiti irregolarmente e costituiti da vasi spiralati sottili (fino a 20 μm di diametro), solitamente accompagnati da fibre del periciclo isolate, fusiformi (200-650 μm di lunghezza e fino a 40 μm di diametro), con le pareti lignificate fortemente ispessite. Lacunare formato da parenchima a pareti sottili. La columella è costituita da un filamento di cellule parenchimatriche con numerosi piccoli fasci vascolari disposti vicini fra loro. Sepali, con epidermide simile a quella dell'ipanzio, con numerosi stomi sulla faccia esterna; mesofillo con cellule rotondeggianti od a stella, numerose tasche ghiandolari ovoidali e druse di ossalato di cal-

cio, ed attraversati da pochi fasci vascolari, sottili. Petali, con epidermide formata da cellule a parete liscia e sottile; stomi assenti; mesofillo indifferenziato contenente tasche ghiandolari e druse di ossalato di calcio, ed attraversato da piccoli fasci vascolari. Stami, con filamenti che presentano un fascio vascolare centrale e tasche ghiandolari al di sotto dell'epidermide; connettivo con una grande tasca ghiandolare all'apice della parete dell'antera, con lo strato meccanico e piccole druse di ossalato di calcio lungo la linea di deiscenza. Granuli di polline triangolari, tricolpati, di 10-20 μm di diametro. Stilo, con epidermide simile a quella dell'ipanzio, e costituito da piccole cellule collenchimatiche, con druse di ossalato di calcio, tasche ghiandolari allungate radialmente, attraversato da 2 sottili fasci vascolari (1).

Droga in polvere

Marrone scuro; numerosi frammenti di collenchima e di parenchima con druse di ossalato di calcio, frammenti di epidermide con cellule a parete ispessita e pochi stomi; frammenti di tessuti vascolari o di parenchima che mostrano tasche ghiandolari frammentate od intere; numerosi frammenti dei fasci vascolari con vasi spiralati sottili, con diametro che va da 6 a 45 μm , per lo più 6-10 μm ; occasionali fibre fusiformi a parete abbastanza spessa, con larghezza da 4 a 20 μm ; numerosi granuli di polline, che hanno profilo o di triangolo equilatero con apici smussati, od ovale, 10-20 μm di diametro; frammenti dello strato meccanico dell'antera; druse di ossalato di calcio di 10-15 μm di diametro (1,5).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico e cromatografia su strato sottile per la determinazione della presenza di eugenolo e β -cariofillene (1, 3-5, 10).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11).

Materiali organici estranei

Non più del 4% di boccioli aperti, peduncoli e frutti; non più del 2% di gemme deteriorate; non più dello 0,5% di altri materiali estranei (5).

Ceneri totali

Non più del 7% (4, 5).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dello 0,5% (4).

Ceneri solfatate

Non più dell'8% (11).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (5). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (5) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11) e sui pesticidi (13).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Altri tests di purezza

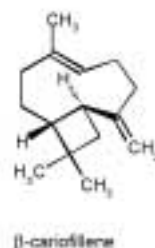
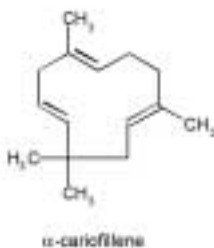
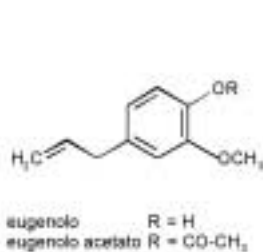
Costituenti chimici, materiali di estrazione solubili in acqua e solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno del 15% (v/p) di olio essenziale (1, 12) determinato per distillazione (5).

Principali costituenti chimici

Il principale costituente (fino al 20%) è l'olio essenziale, che è caratterizzato dalla presenza di eugenolo (60-95%), acetato di eugenolo (2-27%) e α - e β -cariofillene (5-10%) (6, 8, 9, 14, 15). Le strutture dei principali costituenti chimici sono riportate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Applicazioni esterne o locali per il trattamento del mal di denti e delle piccole infezioni del cavo orale e della pelle (7, 14, 16). Impiegata anche come antisettico per la pulizia delle piccole ferite e, in forma di losanghe, per le faringiti e per la tosse associata al raffreddore (7). L'olio essenziale (1-5%) viene impiegato per sciacqui della bocca (16).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'asma, delle gengive sanguinanti, della dispepsia, delle febbri e del vomito mattutino delle gravide (9).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Gli estratti etanolic (95%) e acquoso di *Flos Caryophylli* hanno inibito la crescita *in vitro* di *Staphylococcus aureus* (17). Il succo dei boccioli ha inibito *in vitro* la crescita di *Mycobacterium tuberculosis* (concentrazione minima inibente [MIC] 1:160) (18). La droga polverizzata ha inibito la crescita *in vitro* di *Yersinia enterocolitica* quando è stata aggiunta al mezzo di coltura alle concentrazioni dell'1-3% (p/p) (19, 20). Un estratto acquoso dei boccioli ha inibito *in vitro* la crescita di *Bacillus subtilis* (21). Un estratto cloroformico dei boccioli ha inibito la crescita *in vitro* di *Cladosporium werneckii* (22). Un estratto dei boccioli con etanolo al 50% ha inibito *in vitro* la crescita di *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Penicillium digitatum*, *Rhizopus nigricans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e *Saccharomyces pastorianus* alla concentrazione di 500 mg/ml (23).

L'eugenolo, uno dei costituenti attivi dei boccioli, ha inibito la crescita *in vitro* di *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* e *Pseudomonas aeruginosa* con una MIC rispettivamente di 0,05, 0,05 e 0,80 mg/ml (24, 25). In altri studi, l'eugenolo ha mostrato di esercitare un ampio spettro di attività antibatterica *in vitro*, inibendo a varie concentrazioni la crescita di *Clostridium sporogens*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella pullorum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* e *Comamonas terrigena* (26, 27). L'eugenolo ha anche esercitato un ampio spettro di attività antifungina *in vitro*, inibendo a varie concentrazioni la crescita di *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Cladosporium werneckii*, *Cladosporium cucumerinum*, *Colletotrichum capsici*, *Helminthosporium oryzae*, *Microsporium canis*, *Penicillium expansum*, *Phytophthora parasitica*, *Rhizopus nodosus*, *Trichophyton mentagrophytes* e *T. rubrum* (27-30).

Attività antivirale

Un estratto acquoso dei boccioli ha soppresso la replicazione del virus Herpes simplex (HSV) a una concentrazione *in vitro* di 50 µg/ml (31). Un estratto acquoso dei boccioli ha mostrato di esercitare un'attività antivirale contro HSV-1 *in vitro* (IC₅₀ 60 µg/ml) e anche nel topo (250 mg/kg di peso corporeo, per sonda gastrica) (32). Un estratto dei boccioli con acqua calda ha soppresso *in vitro* la replicazione di HSV-1, del virus del morbillo e del virus della poliomielite di tipo 1 nelle cellule di Vero ad una concentrazione di 0,5 mg/ml (33). La somministrazione intragastrica di un decotto dei boccioli florali (750 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito il titolo del genoma di HSV-1 e la gravità dell'infezione nei topi con lesioni erpetiche ricorrenti indotte con la luce ultravioletta (34). L'eugenolo, a concentrazioni di 0,1-10 µg/ml, ha mostrato di esercitare *in vitro* un'attività antivirale contro HSV e contro l'adenovirus-6 (35). L'eugenina isolata dal bocciuolo ha esercitato un'attività antivirale nei topi infettati con HSV (36).

Attività antiinfiammatoria

L'applicazione topica di un estratto metanolico dei boccioli (2 mg/orecchio) ha soppresso l'edema indotto nelle orecchie dei topi dal 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato (37). Un estratto metanolico dei boccioli alla concentrazione di 0,1 mg/ml ha inibito *in vitro* la produzione di interleuchina-8 indotta dai lipopolisaccaridi nei macrofagi di ratto (38). La somministrazione di eugenolo (100 mg/kg di peso corporeo per sonda gastrica oppure 50 mg/kg di peso corporeo per via intraperitoneale) ha inibito l'edema indotto dalla carragenina nella zampa dei ratti (39-41). La somministrazione intragastrica dell'eugenolo (33 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso l'edema indotto da *Mycobacterium tuberculosis* nella zampa e nel ginocchio dei ratti (42). L'applicazione topica di eugenolo ai topi e ai ratti alle dosi di 0,2-2,0 mg/orecchio ha soppresso l'edema indotto nell'orecchio degli animali dal 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato e dall'etil fenilpropiolato (43-45). L'applicazione topica dell'eugenolo ha inibito l'edema indotto dalla carragenina nella zampa dei ratti e ha invertito nei ratti la reazione passiva di Arthus (46). L'eugenolo ha inibito l'attività *in vitro* della cicloossigenasi (IC₅₀ 12-82 µmol/l) e della lipossigenasi (IC₅₀ 20-100 µmol/l) (41, 46-48). L'eugenolo ha anche inibito la biosintesi delle prostaglandine e dei trombossani in diversi sistemi biologici (27, 44, 49-51) e sia l'eugenolo che l'isoeugenolo hanno inibito l'aggregazione piastrinica (IC₅₀ 1,8 µmol/l) (46).

Attività antiossidante

Estratti dei boccioli con etere di petrolio e con cloruro di etilene hanno esibito *in vitro* alla concentrazione dello 0,1% una potente attività antiossidante (52, 53). Un estratto metanolico dei boccioli ha inibito la perossidazione dei lipidi indotta dal tetracloruro di carbonio, da ADP più acido arachidonico e da ADP più NADPH (IC₅₀ 1,7, 2,6 e 6,4 µg/ml rispettivamente) (54). L'attività antiossidante dell'eugenolo è stata dimostrata in una vasta tipologia di sistemi *in vitro* (55-59).

Altre attività

L'olio essenziale ha dimostrato di esercitare *in vitro* un'attività spasmolitica sulla trachea e sull'intestino di cavia isolati (60, 61). L'eugenolo e il cariofillene hanno invece esercitato un effetto narcotico dopo la somministrazione ai topi di dosi elevate per via endovenosa (200-400 mg/kg di peso corporeo) (27, 62) e un effetto sedativo dopo la somministrazione agli stessi animali di basse dosi per via intragastrica (1-100 mg/kg di peso corporeo) (60).

Farmacologia clinica

Nessun dato disponibile.

Controindicazioni

Flos Caryophylli è controindicato in caso di nota allergia alle piante della famiglia delle Myrtaceae.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Un estratto acquoso della droga e un estratto con cloroformio e metanolo non sono risultati mutageni fino alla concentrazione di 100 mg/ml nel *Salmonella*/microsome assay (63, 64). Un estratto con acqua calda non è risultato mutageno fino alla concentrazione di 50 mg/piastra nel *Salmonella*/microsome assay eseguito impiegando i ceppi TA98 o TA100 di *S. typhimurium* (63, 65). Tuttavia, un estratto con etanolo al 95% è risultato mutageno alla concentrazione di 10 mg/piastra quando nello stesso test è stato impiegato il ceppo TA102 (66). L'eugenolo non è risultato mutageno *in vitro* (*Salmonella*/microsome assay, fino a 600 µg/piastra) o *in vivo* (nel topo alla dose per iniezione intramuscolare di 200 mg/kg di peso corporeo) (67-69). L'applicazione locale dell'eugenolo ha ridotto l'attività cancerogena del benzopirene (70).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, l'uso da parte delle puerpere o l'uso pediatrico. Di conseguenza, *Flos Caryophylli* non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento e ai bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Si trovano descritti casi di dermatite da contatto in pazienti esposti con continuità a Flos Caryophylli o che avevano già sofferto di dermatite dei polpastrelli (71).

Forme di dosaggio

Droga, estratti, tintura (1:5 con etanolo al 25%), impacchi e soluzioni per sciacqui del cavo orale. Conservare in recipienti ben chiusi e impermeabili alla luce (1, 5).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 3-5 g di droga in infuso (da usare preferibilmente caldo) tre volte al giorno; 3-5 ml di estratto con etanolo al 25% (1:1); 10-25 ml di tintura (1:5 con etanolo al 25%) (2).

Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
2. *British herbal pharmacopoeia*, London, British Herbal Medicine Association, 1996.
3. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. Vol. 1 (English ed.) Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
4. *The Japanese pharmacopoeia*, 13th ed. (English ed.). Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.
5. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
6. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
7. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca raton, FL, CRC Press, 1993.
8. Bisset NG, *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca raton, FL, CRC Press, 1993
9. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstract Services).
10. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*. Berlin, Springer-Verlag, 1996.
- 11.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *Pharmacopée française*. Paris, Adrappharm, 1996.
13. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
14. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
15. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs and cosmetics*, 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1996:174-177.
16. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
17. Perez C, Anesini C. Antibacterial activity of alimentary plants against *Staphylococcus aureus* growth. *American Journal of Chinese Medicine*, 1994, 22:169-174.
18. Fitzpatrick FK. Plant substances active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, 4:528.
19. Al Khayat MA, Blank G. Phenolic spice constituents sporostatic to *Bacillus subtilis*. *Journal of Food Science*, 1985, 50:971-980.
20. Bara MTF, Vanetti MCD. Antimicrobial effect of spices on the growth of *Yersinia enterocolitica*. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, 1995, 3:51-58.
21. Ungsurungsie M et al. Mutagenicity screening of popular Thai spices. *Food and Chemical Toxicology*, 1982, 20:527-530.
22. Sharma A. et al. Microbiological status and antifungal properties of irradiated spices. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 1984, 32:1061-1063.
23. Guerin JC, Reveillere HP. Antifungal activity of plant extracts used in therapy. II. Study of 40 plant extracts against 9 fungi species. *Annales de Pharmacie française*, 1985, 43:77-81.
24. Himejima A, Kubo I. Antimicrobial agents from *Licaria puchi-major* and their synergistic effects with polygodial. *Journal of Natural Products*, 1992, 55:620-625.
25. Kubo I et al. Naturally occurring anti-acne agents. *Journal of Natural Products*, 1994, 57:9-17.

26. Deans SG, Svoboda KP. Antibacterial activity of French tarragon (*Artemisia dracunculus* L.) essential oil and its constituents during ontogeny. *Journal of Horticultural Science*, 1988, 63:503-508.
27. Laekeman GM et al. Eugenol, a valuable compound for in vitro experimental reserach and worthwhile for further in vivo investigations. *Psychotherapy research*, 1990, 4:90-96.
28. Garg SC, Siddiqui N. Antifungal activity of some essential oil isolates. *Pharmazie*, 1992, 47:467-468.
29. Rahalison L. et al. Antifungal tests in phytochemical investigations: comparison of bioautographic methods using phytopathogenic and human pathogenic fungi. *Planta Medica*, 1994, 60:41-44.
30. Thompson DP. Fungitoxic activity of essential oil components on food storage fungi. *Mycologia*, 1989, 81:151-153.
31. Takechi M, Tanaka Y. Purification and characterization of antiviral substance from the bud *Syzygium aromaticum*. *Planta Medica*, 1981, 42:69-74.
32. Kuorkawa M et al. Efficacy of traditional herbal medicines in combination with acyclovir against herpes simplex 1 infection in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 1995, 27:19-37.
33. Kurokawa M. et al. Antiviral traditional medicines against herpes simplex virus (HSV-1) poliovirus, and measles virus in vitro and their therapeutic efficacy for HSV-1 infection in mice. *Antiviral Research*, 1993, 22:175-188.
34. Kurokawa M et al. Prophylactic efficacy of traditional herbal medicines against recurrent herpes simplex virus type 1 infection from latently infected ganglia in mice. *Journal of Dermatological Sciences*, 1997, 14:76-84.
35. Lembke A, Deininger R. Wirkung von Bestandteilen ätherischer Oele auf Bakterien, Pilze und Viren. In: Reuter HD, Deininger R, Schulz V, eds. *Phytotherapie, Grundlagen-Klinik-Praxis*. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1988.
36. Kurokawa M et al. Purification and characterization of eugenin as an anti-herpes virus compound from *Geum japonicum* and *Syzygium aromaticum*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1998, 284:728-735.
37. Yasukawa K et al. Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear oedema in mice. *Phytotherapy Research*, 1993, 7:185-187.
38. Lee GI et al. Inhibitory effects of oriental herbal medicines on IL-8 induction in lipopolysaccharide-activated rat macrophages. *Planta Medica*, 1995, 61:425-428.
39. Bennett A et al. The biological activity of eugenol, a major constituent of nutmeg (*Myristica fragrans*): studies on prostaglandins, the intestine and other tissues. *Phytotherapy Research*, 1998, 2:124-130.
40. Reddy ACP, Lokesh BR. Studies on anti-inflammatory activity of spice principles and dietary N-2 polyunsaturated acids on carrageenan-induced inflammation in rats. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 1994, 38:349-358.
41. Saeed Sa et al. Eugenol: a dual inhibitor of platelet-activating factor and arachidonic acid metabolism. *Phytomedicine*, 1995, 2:23-28.
42. Sharma JN et al. Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. *Pharmacology*, 1994, 49:314-318.
43. Pongprayoon U. Pharmacognostic studies on the Tahi medicinal plant *Ipomoea pes-caprae* (L.) R.Br. (Pak bung ta lae). *Acta Pharmaceutica Nordica*, 1991, 3:184-186.
44. Pongprayoon U et al. Compounds inhibiting prostaglandin synthesis isolated from *Ipomoea pes-caprae*. *Planta Medica*, 1991, 57:515-518.
45. Pongprayoon U. Inhibition of ethyl phenylpropiolate-induced rat-ear oedema by compounds isolated from *Ipomoea pes-caprae* (L.) R.Br. *Phytotherapy Research*, 1992, 6:104-107.
46. Dewhirst FE. Structure/activity relationship for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins*, 1980, 20:209-222.
47. Dohi T et al. Inhibition of lipoxygenase by phenolic compounds. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1991, 55:547-550.
48. Naidu KA.. Eugenol-an inhibitor of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1995, 53:381-383.

49. Chen SJ et al. Antiplatelet and calcium inhibitory properties of eugenol and sodium eugenol acetate. *General Pharmacology*, 1996, 27:629-633.
50. Sristava KC et al. Antiplatelet principles from a food spice clove (*Syzygium aromaticum* L.) *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1993, 48:363-372
51. Wagner H et al. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Medica*, 1986, 3:184-187.
52. Saito Y et al. The antioxidant effects of petroleum ether-soluble and -insoluble fractions from spices. *Eiyō To Shokuryō*, 1976, 29:505-510.
53. Kramer RE. Antioxidants in clove. *Journal of the American Oil and Chemical Society*, 1985, 62:111-113.
54. Kumazawa N et al. Protective effects of various methanol extracts of crude drugs on experimental hepatic injury induced by carbon tetrachloride in rats. *Yakugaku Zasshi*, 1990, 110:950-957.
55. Aruoma OI et al. Commentary reaction of plant-derived and synthetic antioxidants with trichloromethylperoxyl radicals. *Free Radical Research*, 1995, 22:187-190.
56. Davcheva Y et al. Study of the inhibiting activity of eugenol and isoeugenol by chemiluminescence. *Oxidation Communications*, 1995, 18:250-255.
57. Kumaravelu P et al. The antioxidant effect of eugenol on CCl₄-induced erythrocyte damage in rats. *Nutritional Biochemistry*, 1996, 7:23-28.
58. Uchida M et al. Antioxidative effect of sesamol and related compounds on lipid peroxidation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 19:623-626.
59. Wie MB et al. Eugenol protects neuronal cells from excitotoxic and oxidative injury in primary cortical cultures. *Neuroscience Letters*, 1997, 225:93-96.
60. Wagner H, Sprinkmeyer L. Ueber die pharmakologische Wirkung von Melissengeist. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1973, 113:1159-1166.
61. Reiter M, Brandt W. Erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur von Trachea und Ileum des Meerschweinchens. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:408-414.
62. Sell AB, Carlini EA. Anesthetic action of methyleugenol and other eugenol derivatives. *Pharmacology*, 1976, 14:367-377.
63. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* recassay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation Research*, 1982, 97:81-102
64. Rockwell P, Raw I. A mutagenic screening of various herbs, spices and food additives. *Nutrition and Cancer*, 1979, 1:10-15.
65. Yamamoto H et al. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102:596-601.
66. Mahmoud I et al. Mutagenic and toxic activities of several spices and some Jordanian medicinal plants. *International Journal of Pharmacognosy*, 1992, 30:81-85.
67. Green NR, Savage JR. Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin-positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research*, 1978, 57:115-121.
68. Sekizawa J et al. Genotoxicity of safrole-related chemicals in microbial test systems. *Mutation Research*, 1982, 101:127-140.
69. Amonkar AJ et al. Hydroxychavicol: a new phenolic antimutagen from betel leaf. *Food Chemistry and Toxicology*, 1986, 24:1321-1324.
70. Merek K, Junginger H, Thiele B. Einige pflanzliche Substanzen als antikanzerogene Phytotherapie. In: reuter HD, Deininger R, Schulz V, eds. *Phytotherapie, Grundlagen-Klinik-Praxis*. Stuttgart, Hippokrates Verlag, 1988.
71. Seetharam KA, Pasricha JS. Condiments and contact dermatitis of the fingertips. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 1987, 53:325-328.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Rhizoma Cimicifugae Racemosae

Definizione

Rhizoma Cimicifugae Racemosae consiste nei rizomi e nelle radici essiccate di *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Ranunculaceae) (1)¹.

Sinonimi

Actaea gyrostachya Wender, *A. orthostachya* Wender, *A. monogyna* Walt., *A. racemosa* L., *Bortrophys actaeoides* Raf., *B. serpentaria* Raf., *Christophoriana canadensis racemosa* Gouan, *Cimicifuga racemosa* (Torr.) Bart., *C. serpentaria* Pursh., *Macrotyis racemosa* Sweet, *M. serpentaria* Raf., *Macrotyis actaeoides* Raf. (4-6).

Alcuni nomi comuni

Actée à grappes, black cohosh, black root, black snakeroot, bugbane, bugwort, bugwort rattleroot, cimicifuga, cohosh bugbane, Frauen Wurzel, herbe aux punaises, macrotnys, macrotys, macroty's, natsushirogiku, Oatil el baq, racine d'actée à grappes, rattle root, rattle snake root, rattle top, rattleweed, rich weed, schwarze Schlangenwurzel, squaw root, squawroot, Traubensilberkerze, Wanzenkraut, zilberkaars (7-9).

Areale di diffusione

Indigena delle regioni orientali dell'America del Nord (9).

Descrizione

Erba perenne, alta fino ad 1-2,5 m; la parte sotterranea è costituita da un apparato rizomatoso spesso e nodoso. Foglie composte, pennate, lunghe fino a 7 cm; foglioline serrate lungo il margine, subcordate o subcuneate alla base. Infiorescenza un racemo allungato e stretto a fiori bianchi con numerosi stami (9, 10).

¹ I rizomi e le radici di *Cimicifuga heracleifolia* Kom., *C. dahurica* (Turcz.) Maxim. o *C. foetida* L. sono descritti nella *Farmacopea della Repubblica Popolare della Cina* (2) con il nome di Rhizoma Cimicifugae Racemosae. I rizomi e le radici di *C. simplex* Warm. e le specie correlate sono descritti nella *Farmacopea Giapponese* con questo stesso nome (3).

Parte utilizzata: rizomi e radici essiccati

Aspetto generale

Miscela di radici e rizomi essiccati, interi o frammentati. Rizoma marrone scuro, duro, subcilindrico ed in qualche modo nodoso; 1-2,5 cm di diametro e 2-15 cm di lunghezza, con numerose ramificazioni appressate, diritte o ricurve, ciascuna terminante con i resti di una gemma o con una cicatrice circolare a forma di tazza; ramificazioni circa 1 cm di diametro e fino a 3 cm di lunghezza, caratterizzate dalle evidenti cicatrici delle foglie che le circondano; frattura callosa; la superficie trasversale mostra una corteccia esterna di ridotto spessore che circonda un anello di numerosi e sottili cunei chiari di tessuto vascolare, alternati con raggi midollari scuri; un esteso midollo centrale.

Radici attaccate alla superficie inferiore del rizoma o, più spesso, staccate lasciando cicatrici circolari. Radici marrone scuro, 1-3 mm di diametro, fragili, quasi cilindriche o vagamente quadrangolari, con rughe longitudinali; frattura secca; la superficie trasversale mostra un cambio ben evidente che separa l'ampia corteccia esterna dalla zona centrale, che è costituita da 3-6 cunei di tessuto legnoso uniti all'apice e separati da raggi midollari larghi, non lignificati (1, 9).

Proprietà organolettiche

Lieve odore; sapore leggermente amaro (1, 9).

Esame microscopico

Rizoma: marrone-giallastro, epidermide suberificata, parenchima corticale pluristratificato contenente amido e resina, 2 cerchie di fasci vascolari aperti, collaterali, i fasci esterni più piccoli degli interni; i raggi midollari separano i fasci e contengono granuli di amido, sferici o poligonali, semplici o 2-3 e fino a 6 composti; i singoli granuli 3-15 μm di diametro con ilo centrale a fenditura. Lo xilema contiene trachee con punteggiature e numerose fibre legnose fortemente lignificate; midollo centrale con cellule simili a quelle corticali.

Radice: epidermide sottile, una corteccia, separata in due zone da un'endoderamide evidente, e 4-6, raramente 3, fasci vascolari collaterali aperti separati da raggi midollari larghi a forma di cuneo (1, 9).

Droga in polvere

Marrone chiaro, senza odore e con sapore amaro; granuli di amido abbondanti, spesso presenti in masse nei numerosi frammenti di parenchima a pareti sottili; gruppi di piccoli vasi lignificati con punteggiature appressate o, meno frequentemente, con ispessimenti reticolati; fibre lignificate a parete sottile e parenchima del legno; frammenti di cellule brune suberificate, con pareti ispessite (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico, macroscopico, microchimico (1, 9) e cromatografia su strato sottile per la determinazione della presenza dei flavonoidi e degli acidi fenolici caratteristici (1, 11).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Materiali organici estranei

Non più del 5% di basi dei fusti e non più del 2% di altri materiali estranei (1).

Ceneri totali

Non più del 10% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 4% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 10% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (5).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (13) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12) e sui residui dei pesticidi (14).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

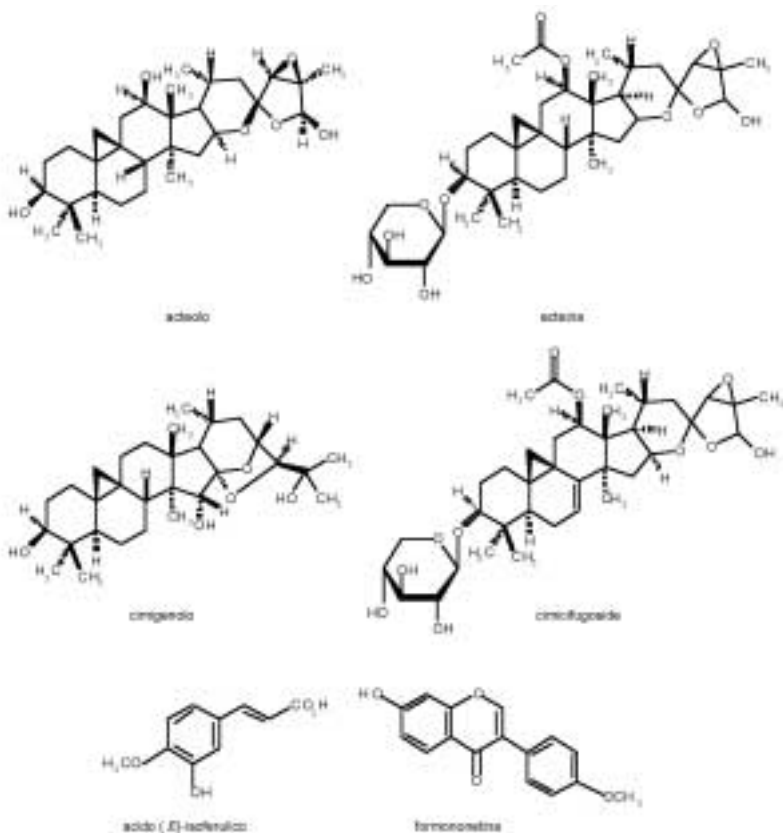
Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

La valutazione della composizione chimica può essere basata sulla determinazione del contenuto di triterpeni e isoflavonoidi. La concentrazione di questi composti è variabile ed è quindi necessario ricorrere a metodi di analisi quantitativi. Per l'analisi quantitativa degli isoflavoni è disponibile un metodo di cromatografia liquida ad alta risoluzione (15).

Principali costituenti chimici

I principali e caratteristici costituenti comprendono i triterpeni cicloartanolici acteolo, acetilacteolo, 26-deossiacteolo, cimigenolo, acteina, 26-deossiacteina e cimicifugoside. Sono stati trovati anche l'acido (*E*)-isoferulico e l'isoflavone formononetina (4, 15-17). L'ultimo composto non può tuttavia essere individuato negli estratti alcoolici delle radici (15). Le strutture dei composti più rappresentativi sono riportate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento dei sintomi del climaterio, come le vampate di calore, la sudorazione profusa, i disturbi del sonno e l'irritabilità nervosa (18-26).

Usi descritti nelle farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento della sindrome mestruale e della dismenorrea (27, 28).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della tosse, della dispepsia, dell'epilessia, della mialgia intercostale, dell'artrite reumatoide, della sciatica, del morso dei serpenti, del tinnito e della pertosse (1, 8, 9, 28, 29).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività estrogenica

L'effetto estrogenico di *Rhizoma Cimicifugae Racemosae* è controverso, nonostante sia stato studiato in esperimenti sia *in vitro* che *in vivo*. Gli effetti sulla proliferazione *in vitro* delle cellule di carcinoma mammario umano (linea cellulare 435) sono stati valutati dopo il trattamento con un estratto con alcool isopropilico del rizoma. Le concentrazioni inferiori a 2,5 µg/ml non hanno aumentato la crescita delle cellule. Tuttavia, le concentrazioni di 2,5 µg/ml e oltre hanno significativamente inibito la proliferazione delle cellule (30). Risultati analoghi sono stati ottenuti quando è stata usata la linea cellulare MCF-7 di carcinoma mammario umano positivo per il recettore degli estrogeni. Quando queste cellule sono state trattate con un estratto del rizoma ottenuto con alcool isopropilico al 40% a concentrazioni varianti fra 1 ng e 100 µg/ml, si è verificata una inibizione dose-dipendente della loro crescita e un aumento dell'effetto antiproliferativo del tamoxifene (34). Un estratto (non specificato) del rizoma è stato saggiato *in vivo* per il possibile effetto estrogenico nelle ratte. L'estratto è stato aggiunto giornalmente per 3 settimane a una dieta liquida standard dopo che le ratte erano state ovariectomizzate. È stato osservato un incremento del peso dell'utero unitamente ad un aumento dei livelli sierici della ceruloplasmina, suggerendo che l'estratto eserciti un'attività estrogenica (32). Tuttavia, in uno studio di breve durata, la somministrazione intragastrica o sottocutanea giornaliera per 3 giorni a topine immature di un estratto del rizoma con etanolo al 50% (30, 300 o 3000 mg/kg di peso corporeo) non ha esercitato alcun effetto estrogenico, come è apparso dopo la valutazione dei cambiamenti nel peso dell'utero e della citologia vaginale (33). I costituenti di una frazione cloroformica isolata da un estratto metanolico del rizoma si sono legati *in vitro* ai recettori degli estrogeni dell'utero di ratto. La formononetina, un costituente minoritario dell'estratto, ha mostrato di possedere una debole affinità per il recettore degli estrogeni (11,5 mmol/l) (34). Gli effetti della formononetina e di un

estratto diclorometanico del rizoma sulla secrezione dell'ormone luteinizzante sono stati saggiati in esperimenti *in vivo* (35). Ratte ovariectomizzate hanno ricevuto in 5 giorni nove iniezioni per via intraperitoneale per un totale di 10 mg di formononetina o di 108 mg di estratto. L'estratto, ma non la formononetina, ha ridotto la concentrazione sierica dell'ormone luteinizzante (34, 35). La somministrazione intraperitoneale (ma non quella intragastrica) di estratti del rizoma con cloroformio (140 mg), con etanolo al 60% (0,3 ml) o con diclorometano (27 mg) ha ridotto dopo 3-3,5 giorni nelle ratte ovariectomizzate la concentrazione sierica dell'ormone luteinizzante (34, 36, 37). I livelli dell'ormone follicolo-stimolante e della prolattina non sono tuttavia cambiati (34). La somministrazione intragastrica di un estratto del rizoma con etanolo al 95% (0,05 ml/animale al giorno) non ha esercitato alcun effetto sulle funzioni genitali di femmine di topo (38).

Gli effetti dell'estradiolo sulle funzioni estrogeno-dipendenti del cervello e dell'utero sono stati confrontati con quelli di una frazione diclorometanica di un estratto idroalcolico del rizoma. L'iniezione giornaliera dell'estratto (60 mg/ratta) o di estradiolo per 3 settimane hanno ridotto i livelli sierici dell'ormone luteinizzante, ma solo l'estradiolo ha aumentato il peso dell'utero. La sottoregolazione del gene che esprime il recettore α degli estrogeni è stata osservata nelle cellule MCF-7 di carcinoma mammario trattate sia con l'estratto (35 $\mu\text{g/ml}$) che con l'estradiolo. Questi risultati suggeriscono che la frazione diclorometanica dell'estratto in questione possa agire come un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (39).

Attività antiinfiammatoria

L'iniezione sottocutanea di un estratto etanolico della droga (100 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto del 32% l'edema provocato dalla carragenina nella zampa dei ratti (40).

Farmacologia clinica

Tutti gli studi descritti di seguito sono stati effettuati somministrando oralmente gli estratti di *Rhizoma Cimicifugae Racemosae* o con alcool isopropilico al 40% o con etanolo al 60%.

In uno studio contro placebo, sono state trattate per 2 mesi con l'estratto etanolico (8 mg al giorno) 110 donne sofferenti dei sintomi del climaterio. Nonostante si sia verificata una significativa riduzione dei livelli sierici dell'ormone luteinizzante ($P < 0,01$), non sono stati registrati effetti sui livelli dell'ormone follicolo-stimolante (37).

Uno studio di 12 settimane in doppio cieco, condotto su 80 donne (età media 45-58 anni), ha confrontato l'efficacia dell'estratto del rizoma (8 mg al giorno) sia con quella degli estrogeni coniugati (0,625 mg al giorno) che con quella del placebo nel trattamento della sintomatologia del climaterio e dell'atrofia vaginale. Il gruppo trattato con l'estratto ha mostrato una maggiore riduzione dei sintomi del climaterio rispetto al gruppo trattato con gli estro-

geni coniugati e a quello trattato con il placebo, come è risultato dalla significativa riduzione dell'indice di Kupperman e della scala dell'ansia di Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale) e dallo stato proliferativo dell'epitelio vaginale ($P < 0,001$) (23).

L'efficacia dell'estratto isopropanolico nel trattamento dei sintomi del climaterio provocati da isterectomia è stata valutata in uno studio di confronto, senza controlli. Sessanta donne di età inferiore a 40 anni, cui era stato tolto l'utero ma che avevano conservato un ovaio, sono state trattate giornalmente con l'estratto (8 mg al giorno), con estriolo (1 mg), con estrogeni coniugati (1,25 mg) o con una combinazione estrogeno-progestinica. Dopo 4, 8, 12 e 24 settimane di trattamento, è stato denunciato dalle pazienti di tutti i gruppi una significativa diminuzione dei sintomi del climaterio ($P < 0,01$). Questo risultato è stato avvalorato da una concomitante riduzione di una versione modificata dell'indice di Kupperman. Gli estrogeni coniugati e la combinazione estrogeno-progestinica sono apparsi lievemente più efficaci dell'estratto; tuttavia, non sono state osservate differenze significative fra i tre trattamenti. I livelli sierici dell'ormone luteinizzante e dell'ormone follicolo-stimolante non sono cambiati significativamente in nessuno dei gruppi ($P < 0,05$) (20).

In uno studio senza controlli effettuato su 50 donne affette da disturbi del climaterio, non è stato necessario somministrare alle pazienti con sintomi moderati alcun ulteriore trattamento dopo aver assunto per 12 settimane l'estratto etanolic (40 gocce due volte al giorno) (25).

Uno studio controllato randomizzato che ha coinvolto 60 donne di età compresa fra 45 e 60 anni ha confrontato l'estratto etanolic con la terapia ormonale sostitutiva (0,6 mg di estrogeni coniugati) o con 2 mg di diazepam per il trattamento della sintomatologia climaterica. La valutazione clinica delle pazienti è stata basata su tre indici: l'indice di menopausa (per le vampate di calore, la sudorazione notturna, il nervosismo, l'emicrania e le palpitazioni), l'Hamilton Anxiety Rating Scale e la scala di autovalutazione della depressione (per i sintomi psichici). Le pazienti sono state trattate con l'estratto (40 gocce due volte al giorno), con gli estrogeni coniugati (0,625 mg al giorno) o con il diazepam (2 mg al giorno) per 12 settimane. Tutte e tre le forme di terapia hanno ridotto tutti e tre gli indicatori. L'estratto e gli estrogeni coniugati hanno anche ridotto i cambiamenti atrofici nella mucosa vaginale (26).

In uno studio senza controlli, 36 donne con sintomi del climaterio sono state trattate con l'estratto etanolic (40 gocce) due volte al giorno per 12 settimane. Sono stati osservati in media un significativo aumento dell'indice di Kupperman ($P < 0,001$) e un'aumento dei punteggi della scala Clinical Global Impression (18).

Uno studio clinico contro placebo ha valutato l'efficacia di un estratto del rizoma nel trattamento di 82 donne con sintomi del climaterio. Nel gruppo delle trattate, si è verificata in 31 donne una considerevole diminuzione della sintomatologia, mentre 10 donne con sintomi climaterici gravi non hanno denunciato alcun miglioramento. Nel gruppo placebo, si sono verificati miglioramenti in quattro donne mentre in 37 donne i sintomi sono rimasti invariati (19).

In uno studio senza controlli, 50 donne con sintomi del climaterio che avevano in precedenza ricevuto per 1-2 mesi almeno una o due iniezioni intramuscolari di estradiolo valerato (4 mg) e di prasterone enantato (200 mg) sono state trattate per 6 mesi con l'estratto isopropanolico (2 compresse due volte al giorno). I risultati terapeutici sono stati giudicati da buoni a molto buoni in 41 delle pazienti: 28 delle pazienti non hanno avuto bisogno di ulteriori iniezioni durante il periodo di trattamento, 21 hanno avuto bisogno di una sola iniezione e una paziente ha avuto bisogno di due iniezioni. L'indice di Kupperman è diminuito significativamente ($P < 0,001$), indicando che il trattamento dei sintomi ha avuto successo (22).

Uno studio di monitoraggio senza controlli di 629 donne con sintomi del climaterio ha valutato l'efficacia dell'estratto etanolic (40 gocce due volte al giorno) somministrato per 8 settimane. I sintomi sono migliorati in oltre l'80% delle pazienti dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento (24).

Uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco di 6 mesi ha confrontato due differenti dosi dell'estratto isopropilico (40 e 127 mg al giorno) in 152 donne con sintomi del climaterio. È stato osservato in entrambi i gruppi di trattamento una diminuzione dell'indice di Kupperman già dopo 2 settimane. Le due dosi hanno mostrato livelli simili di efficacia e sicurezza. Dopo 6 mesi, circa il 90% delle pazienti aveva risposto al trattamento. Non sono stati osservati effetti sulla citologia vaginale o sui livelli dell'ormone luteinizzante, dell'ormone follicolo-stimolante, della sex hormone binding-globulin, della prolattina e dell'estradiolo (21, 41, 42).

Una rassegna di otto studi clinici ha valutato l'efficacia di estratti della droga nell'alleviare nelle donne i sintomi del climaterio. Le conclusioni sono state che le preparazioni del rizoma possono costituire un'alternativa efficace e sicura alla terapia ormonale sostitutiva per le donne che la rifiutano o per le quali è controindicata (43).

Altre malattie ginecologiche

L'impiego con successo dell'estratto con isopropanolo al 40% e dell'estratto con etanolo al 60% del rizoma nel trattamento è stato descritto in cinque casistiche per un totale di 833 donne con varie malattie ginecologiche (p.e., sintomi del climaterio) e mestruali (p.e., amenorrea primaria o secondaria e sindrome premenstruale) (44-48).

Controindicazioni

Considerati i potenziali effetti estrogenici (39) e la mancanza di dati sulla sicurezza, *Rhizoma Cimicifugae Racemosae* non deve essere impiegata durante la gravidanza o l'allattamento o nei bambini al di sotto dei 12 anni.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Un estratto della droga con alcool isopropilico al 40% non è risultato mutageno nel test di Ames effettuato impiegando i ceppi TA98 e TA100 di *Salmonella typhimurium* (16).

Gravidanza: effetti teratogeni

La somministrazione intragastrica giornaliera dal giorno 7 al giorno 17 di gestazione a ratte gravide di dosi fino a 2 g/kg di peso corporeo della droga grezza come componente di due medicine tradizionali cinesi non è risultata teratogena (49, 50) (vedi anche Controindicazioni).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerpere

Vedi Controindicazioni

Uso pediatrico

Vedi controindicazioni

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici.

Reazioni avverse

Lievi disturbi gastrointestinali e cefalea (19, 23-25).

Forme di dosaggio

Droga ed estratti isopropanolico o etanologico (16). Conservare in un contenitore ben chiuso e protetto dalla luce e dall'umidità.

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: quantità di estratto del rizoma con alcool isopropilico al 40% o con alcool etanologico al 60% (18-20, 22-26, 37, 42) corrispondenti a 40 mg della droga (27).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (English ed.) Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1997.
3. *The Japanese pharmacopoeia*, 13th ed. (English ed.). Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.

4. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
5. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 1: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
6. Hooker JD, Jackson BD. *Index Kewensis. Vol. 1*. Oxford, Clarendon Press, 1895.
7. Bedevian AK. *Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages*. Cairo, Argus & Papazian Press, 1936.
8. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the university of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
9. Youngen HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
10. Talalaj S, Czokowicz AS. *Herbal remedies: harmful and beneficial effects*. Melbourne, Hill of Content, 1989.
11. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1996.
- 12.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*. 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
15. Struck D., Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta medica*, 1997, 63:289.
16. Besucher N. *Cimicifuga racemosa* L. – black cohosh. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1995, 16:301-310.
17. Wagner H, Wiesenauer M. *Phytotherapie*. Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 1995.
18. Daiber W. Klimakterische Beschwerden: ohne Hormone zum Erfolg! *Ärztliche Praxis*, 1983, 35:1946-1947.
19. Földes J. Die Wirkungen eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa*., *Ärztliche Forschung*, 1959, 13:623-624.
20. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallerscheinungen nach Hysterektomie unter Belassung der Adnexe. *Zentrallblatt Gynäkologie*, 1988, 110:611-618.
21. Liske E. Wüstenberg P, Bonlitz N. Human-pharmacological investigations during treatment of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa* (Remifemin): no estrogen-like effects. In: *Proceedings of the Fifth International ESCOP Symposium*. London, European Scientific Community on Phytotherapy, 1998.
22. Pethö A. Klimakterische Beschwerden. Umstellung einer Hormonbehandlung auf ein pflanzliches Gynäkologikum möglich? *Ärztlichen Praxis*, 1987, 38:1551-1553.
23. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalpithel: Doppelblind-versuch *Cimicifuga* vs. Östrogenpräparat. *Therapeutikon*, 1987, 1:23-31.
24. Stolze H. Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln. *Gyne*, 1982, 1:14-16.
25. Vorberg G. Therapie klimakterischer Beschwerden. Erfolgreiche hormonfreie Therapie mit Remifemin. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 1984, 60 (Suppl.): 626-629.
26. Warnecke G. Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. *Die Medizinische Welt*, 1985, 36:871-874.
27. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
28. Liske E. Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecological disorders. *Advances in therapy*, 1998, 15:45-53.
29. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*, London, Pharmaceutical Press, 1996.

30. Nesselhut T et al. Untersuchungen zur proliferativen Potenz von Phytopharmaka mit östrogenähnlicher Wirkung bei Mammakarzinomzellen. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 1993, 253:817-818.
31. Freudenstein J, Bodinet C. Influence of an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifugae racemosae* rhizoma on the proliferation of MCF-7 cells. In: *Proceedings of the Twenty-third International LOF-Symposium of Phyto-estrogens*. Ghent, 1999.
32. Elm CL et al. Medicinal botanicals: estrogenicity in rat uterus and liver. *Proceedings of the American Association for Cancer Research*, 1997, 38:293.
33. Einer-Jensen N et al. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas*, 1996, 25:149-153.
34. Jarry H, Harnischfeger G, Düker E. Studies on the endocrine efficacy of the constituents of *Cimicifuga racemosa*. 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors. *Planta medica*, 1985, 4:316-319.
35. Jarry H et al. Treatment of menopausal symptoms with extracts of *Cimicifuga racemosa*: in vivo and in vitro evidence for estrogenic activity. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt, Steinkopf, 1995:99-112.
36. Jarry H, Harnischfeger G. Studies on the endocrine effects of the contents of *Cimicifuga racemosa*. 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats. *Pianta Medica*, 1985, 1:46-49.
37. Düker EM et al. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta medica*, 1991, 57:420-424.
38. Siess M, Seybold G. Untersuchungen über die Wirkung von *Pulsatilla pratensis*, *Cimicifuga racemosa* und *Aristolochia clematitis* auf den Östrus infantiler und kastrierter weisser Mäuse. *Arzneimittel-Forschung*, 1960, 10:514-520.
39. Jarry H et al. Organ-specific effects of *Cimicifuga racemosa* (CR) in brain and uterus. In: *Proceedings of the Twenty-third International LOF-Symposium of Phyto-estrogens*. Ghent. 1999
40. Benoit PS et al. Biological and phytochemical evaluation of plants. XIV. Anti-inflammatory evaluation of 163 species of plants. *Lloydia*, 1976, 39:160-171.
41. Liske E, Wüstenberg P. Efficacy and safety of phytomedicines with particular reference to *Cimicifuga racemosa*. *Journal of the Medical association of Thailand*, 1998, 81 (Suppl.1):S108.
42. Liske E, Wüstenberg P. Therapy of climacteric complaints with *Cimicifuga racemosa*: herbal medicine with clinically proven evidence (Abstract). *Menopause*, 1998, 5:250.
43. Lieberman S. A review of the effectiveness of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) for the symptoms of menopause. *Journal of Women's Health.*, 1998, 7:525-529.
44. Görlich N. Behandlung ovarieller Störungen in der Allgemeinpraxis. *Ärztliche Praxis*, 1962, 14:1742-1743.
45. Heizer H. Kritisches zur *Cimicifuga*-Therapie bei hormonalen Störungen der Frau. *Medizinische Klinik*, 1960, 55:232-233.
46. Schotten EW. Erfahrungen mit dem *Cimicifuga*-Präparat Remifemin. *Der Landarzt*, 1958, 11:353-354.
47. Starfinger W. Therapie mit östrogenwirksamen Pflanzenextrakt. *Medizin Heute*, 1960, 9:173-174.
48. Stiehler K. Über die anwendung eines standardisierten *Cimicifuga*-Auszuges in der Gynäkologie, *Ärztliche Praxis*, 1959, 26:916-917.
49. Fukunishi K et al. Teratology study of hochu-ekki-to in rats. *Pharmacometrics*, 1997 53:293-297.
50. Sakaguchi Y et al. Teratology study of otsuji-to in rats. *Pharmacometrics*, 1997, 53:287-297.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium cum Flore Crataegi

Definizione

Folium cum Flore Crataegi consiste nelle sommità fiorite essiccate di *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm), di *C. laevigata* (Poir.) DC, dei loro ibridi o, più raramente, di altre specie di *Crataegus* (Rosaceae).¹

Sinonimi

Crataegus monogyna Jacq. (Lindm): *C. apiifolia* Medik. non Michx., *C. oxyacantha* L. ssp. *monogyna* Lev., *Mespilus elegans* Poir., *M. monogyna* All., *M. monogyna* Ehrh. (3).

Crataegus laevigata (Poir.) DC: *C. oxyacantha* L., *C. oxyacantha* L. ssp. *polygala* Lev., *C. oxyacanthoides* Thuill., *Mespilus oxyacantha* (Gartn.) Crantz. (1, 3, 4).

Alcuni nomi comuni

Aubeline, aubepine, biancospino, calabrice, calavrice, eenarijlige meidom, eenstijlige meidom, eingriffeliger, Weissdorn, Einkem-Weissdorn, épine blanche, espinero, espinó blanco, espinó majuelo, galagonya virágzó ágvég, hagdorn, hagedorn, harthorne, haw, hawthorn, hedge thorn, majuelo, may, May thorn, Mehlbeerbaum, Mehldorn, seiyosanzashi, shanzha, sorkh valik, spina, Stumpf gelappter, Weissdorn, Weissdorn, whitethorn, za bur, zu'rurr el awdiyah, zwei-griffeliger Weissdorn, Zweikern-Weissdorn (1, 3, 5-8).

Areale di diffusione

Comune nelle regioni temperate dell'emisfero settentrionale, comprese la zona orientale del Nord America, alcune parti del Sud America, l'Asia Orientale e l'Europa (9, 10).

Descrizione

Crataegus monogyna: un arbusto spinoso; foglie verde chiaro con 3 o 5 lobi acuti, più profondi e più separati fra loro di quelli di *C. laevigata*. I fiori, riuniti in corimbi composti, hanno 5 sepali triangolari, 5 petali bianchi, ed un androceo di 15-20 stami inseriti sul margine di un ricettacolo verde-brunastro con ovario

¹ Nella Farmacopea Europea (1) e nella Farmacopea della Repubblica Popolare Cinese (2) si trova inserito Fructus Crataegi. Tuttavia, i dati farmacologici e clinici relativi a questa parte della pianta sono attualmente insufficienti per giustificare che se ne faccia una monografia.

monocarpellare; peduncoli fiorali e sepali pubescenti, stami con antere nere e 1 stilo (1, 9).

Crataegus laevigata: un arbusto spinoso; rametti glabrescenti, marroni; foglie verde chiaro, obovate, con 3, 5 o 7 lobi poco profondi, ottusi. I fiori, riuniti in corimbi composti hanno 5 sepali triangolari, 5 petali bianchi, ed un androceo di 15-20 stami inseriti sul margine di un ricettacolo con ovario bi- o tricarpellare; peduncoli fiorali e sepali glabri, stami con antere rosse e 2-3 stili; frutti di color rosso intenso, globosi od ellissoidali (9, 11).

Parte utilizzata: foglie e fiori essiccati

Aspetto generale

Crataegus monogyna: foglie verde chiaro con 3 o 5 lobi acuti, più profondi e più separati fra loro di quelli di *C. laevigata*, con nervature secondarie incurvate verso l'esterno. I fiori, riuniti in corimbi composti, hanno 5 sepali triangolari, 5 petali bianchi, ed un androceo di 15-20 stami inseriti sul margine di un ricettacolo verde-brunastro con ovario monocarpellare; peduncoli fiorali e sepali pubescenti, antere nere, 1 stilo; sepali lanceolati, acuminati, che si abbassano sull'ovario dopo la fioritura (1, 9).

Crataegus laevigata: foglie verde chiaro, con 3, 5 o 7 lobi poco profondi, ottusi, convergenti, con nervature secondarie incurvate verso l'interno. I fiori, riuniti in corimbi composti hanno 5 sepali triangolari, 5 petali bianchi, ed un androceo di 15-20 stami inseriti sul margine di un ricettacolo con ovario bi- o tricarpellare; peduncoli fiorali e sepali glabri, stami con antere rosse e 2-3 stili (9, 11).

Proprietà organolettiche

Odore debole, caratteristico; sapore: lievemente dolce-amaro, astringente (12, 13).

Esame microscopico

Foglia dorsoventrale; cellule dell'epidermide superiore poligonali, a pareti lisce con cuticola striata, quelle dell'epidermide inferiore più sinuose; stomi anomocitici solamente sull'epidermide inferiore; peli di copertura su entrambe le epidermidi ma più numerosi su quella inferiore, peli lunghi, appuntiti, unicellulari o molto raramente uniseriati con 2 cellule, a pareti moderatamente ispessite; druse o piccoli gruppi di cristalli prismatici di ossalato di calcio nelle cellule lungo le nervature. L'epidermide del peduncolo fiorale e del ricettacolo ha abbondanti peli di copertura simili a quelli della foglia, ma più lunghi e più ondulati; calice con numerosi stomi anomocitici sull'epidermide esterna, epidermide interna con cuticola striata; cellule dell'epidermide della corolla chiaramente papillose; strato meccanico dell'antera con ispessimenti caratteristici; granuli di polline da sferici ad ellittici, fino a 45 µm di diametro, con 3 pori germinativi ed un'esina debolmente granulare. Le cellule epidermiche del fusto hanno le pareti esterne anticlinali ispessite; parenchima corticale con cristalli di ossalato di calcio prismatici ed in druse; fitti gruppi di piccole fibre del perici-

clo, ben appressate, con pareti lignificate e molto ispessite; xilema completamente lignificato, costituito da vasi sparsi, fibre a pareti ben ispessite e parenchima, suddiviso da raggi midollari ben evidenti contenenti sostanze colorate di bruno; vasi grandi con punteggiature, elementi più piccoli con ispessimenti anulati e spiralati; midollo centrale parenchimatico e lignificato, cellule con pareti moderatamente ispessite e numerose perforazioni (12, 15).

Droga in polvere

Verde-giallastra. Peli di copertura unicellulari, usualmente con parete ispessita e lume ampio, per lo più diritti o leggermente incurvati, perforati alla base; frammenti dell'epidermide delle foglie con cellule che hanno le pareti anticlinali da sinuose a poligonali e grandi stomi anomocitici circondati da 4-7 cellule annesse; cellule parenchimatiche del mesofillo contenenti druse di ossalato di calcio, usualmente 10-20 µm di diametro; cellule vicine alle nervature contenenti gruppi di piccoli cristalli prismatici. Frammenti di petali che mostrano cellule epidermiche poligonali o rotondeggianti, fortemente papillose, a parete ispessita con striature ondulate chiaramente visibili nella cuticola; frammenti di antere che mostrano l'endotecio con margini arcuati ed ispessiti in modo regolare. Frammenti di fusto contenti cellule collenchimatiche, vasi punteggiati e gruppi di fibre sclerenchimatiche lignificate a lume stretto. Numerosi granuli di polline sferoidali o ellittici o triangolari di diametro fino a 45 µm, con 3 pori germinativi ed esina debolmente granulare (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, cromatografia su stato sottile (1, 7) e saggi microchimici per determinare la presenza di procianidine (7).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (16).

Materiali organici estranei

Non più dell'8% di rami lignificati aventi un diametro superiore a 2,5 mm (1) e non più del 2% di altri materiali estranei (1, 15).

Ceneri totali

Non più del 10% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (17). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (17) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (16) e sui pesticidi (18).

Altri tests di purezza

Composti chimici, ceneri solubili negli acidi, materiali di estrazione solubili in acqua e in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (16).

Tracce di radioattività

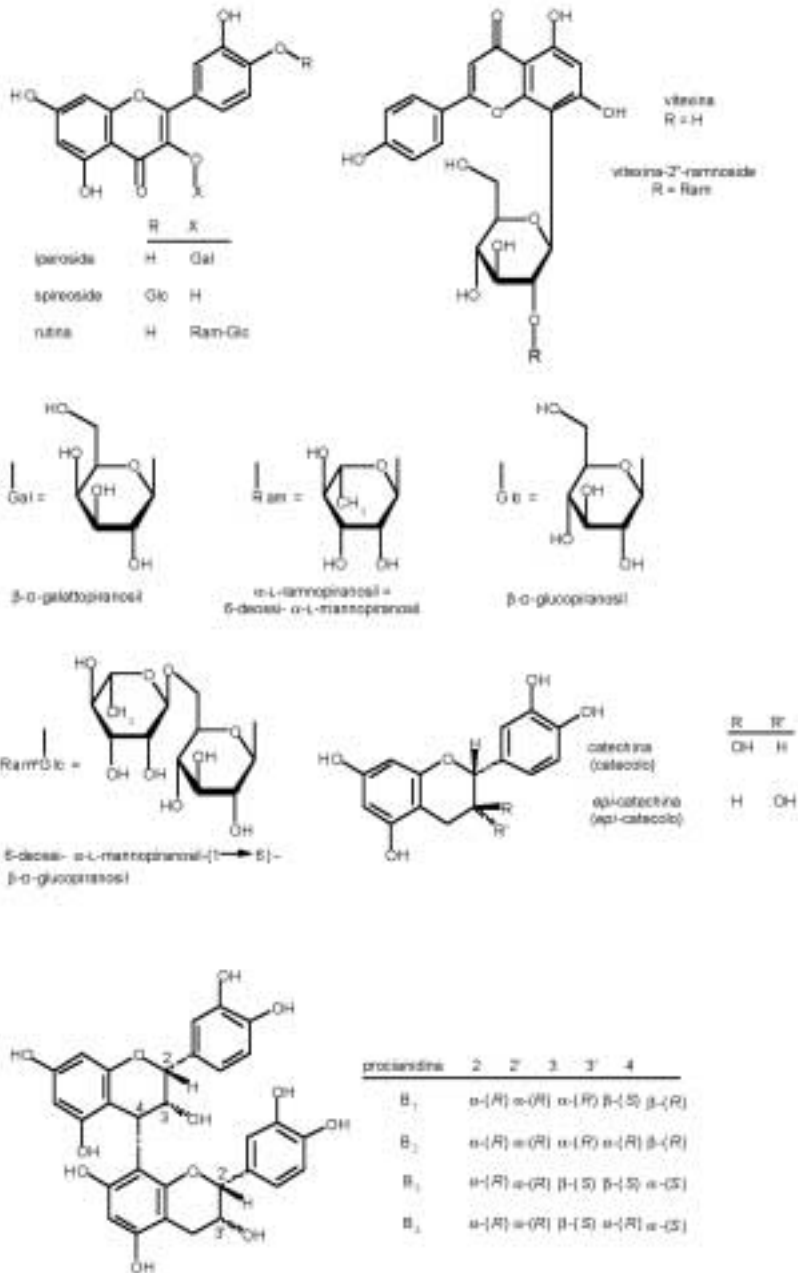
Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (16).

Saggi chimici

Contiene non meno dell'1,5% di flavonoidi, calcolati come iperoside (1), e non meno dello 0,6% di C-glicosidi flavonici, calcolati come vitexina (14), determinati spettrofotometricamente rispettivamente a 410 e 336 nm (1). È disponibile anche un metodo di cromatografia liquida a elevata risoluzione (19).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti chimici sono i flavonoidi (rutina, iperoside, vitexina, vitexina-2"-ramnoside, acetilvitexina-2"-ramnoside) e le correlate proantocianidine (19, 20). I glicosidi del flavonolo presenti nelle infiorescenze sono principalmente rappresentati dall'iperoside, dallo spireoside e dalla rutina. I principali derivati flavonoidici presenti nelle foglie sono invece la *epi*-catechina (*epi*-catecolo) e/o la catechina (catecolo) e le relative procianidine che si formano per condensazione di 2-8 delle unità monomere appena menzionate (19-22) assieme a procianidine oligomere (23). È stata descritta anche la presenza di acidi fenolici semplici (p.e., gli acidi clorogenico e caffeico). Fra i costituenti non fenolici si trovano composti caratteristici come i triterpeni pentaciclici (p.e., gli acidi ursolico e oleanolico) e il 2- α -idrossi derivato dell'acido oleanolico, noto come acido crategolico (4). Le strutture chimiche dei principali costituenti sono riportate qui sotto.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento dello scompenso cardiaco congestizio cronico allo stadio II, quale definito dalle New York Heart Association (24-34).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Sostegno delle funzioni cardiache e circolatorie (35).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come agente spasmolitico nel trattamento dell'asma, della diarrea, dei calcoli vescicali e delle contrazioni uterine e come sedativo per il trattamento dell'insonnia (5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Effetto inotropo

L'effetto inotropo positivo di *Folium cum Flore Crataegi* è stato dimostrato sia in esperimenti *in vitro* che *in vivo*. Questo effetto viene generalmente attribuito ai flavonoidi e alle procianidine contenuti nelle foglie e nei fiori (3, 36-38). Un estratto idroalcolico delle foglie e dei fiori, frazioni dell'estratto arricchite in flavonoidi e procianidine e loro costituenti isolati in forma pura (p.e., ammine biogene, acido crataegolico, *epi*-catechina, iperoside, luteolina 7-glucoside, rutina e vitexina) hanno tutti esercitato un effetto inotropo positivo e hanno prolungato il periodo refrattario nei miociti cardiaci, nei muscoli papillari e nei cuori isolati di cavia (36-48). Nei cuori isolati di cavia perfusi a pressione costante, 3 µg/ml di un estratto standardizzato hanno incrementato del 9,5% la contrattilità del muscolo cardiaco (40). Un estratto standardizzato (18,75% di procianidine oligomere) ha aumentato a concentrazioni superiori a 10 µg/ml la forza contrattile di striscie di miocardio ventricolare sinistro inerti stimolate elettricamente; alla concentrazione di 100 µg/ml, l'estratto ha migliorato il rapporto forza/frequenza cardiaca (39). Un estratto standardizzato delle foglie dei fiori ha aumentato alla concentrazione di 120 µg/ml del 153% la contrattilità di cellule del miocardio (44). Un estratto acquoso delle foglie e dei fiori, due frazioni ricche in proantocianidine e due frazioni ricche in flavonoidi dello stesso estratto hanno provocato la dilatazione dei vasi sanguigni coronarici e hanno esercitato un effetto inotropo positivo nei cuori isolati di cavia (estratto o frazioni: 0,05 mg/ml) (41).

Effetto cronotropo

La somministrazione intragastrica ai ratti di un macerato o di un estratto fluido dei giovani getti, fiori e foglie (12,5-24,0 mg/kg di peso corporeo) ha inibito significativamente l'aritmia indotta dalla nicotina, dal cloruro di calcio o dalla

combinazione cloroformio/epinefrina ($P < 0,05$) (49, 50). Gli estratti somministrati alle medesime dosi hanno anche ridotto la pressione sanguigna dei ratti (49, 50). Anche l'aritmia indotta dall'aconitina è stata inibita dopo la somministrazione endovenosa ai conigli di un estratto con etanolo al 95% della corteccia e delle foglie (50 mg/kg di peso corporeo) (51). La somministrazione endovenosa ai conigli di un estratto delle foglie e dei fiori arricchito in flavonoidi (20 mg/kg di peso corporeo) oppure ai ratti (2 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'aritmia indotta tramite bario cloruro (52, 53). La somministrazione endovenosa (7,5-30,0 mg/kg di peso corporeo) a cani anestetizzati di un estratto standardizzato (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) ha incrementato la velocità massima di contrazione ventricolare sinistra del 16,8-31,1% (54).

Un estratto acquoso ha migliorato nel cuore ischemico riperso di ratto la performance cardiaca durante la riperfusione, ha ridotto i livelli di lattato e ha aumentato il metabolismo energetico. Non è stato osservato l'aumento del flusso sanguigno coronarico (55). La somministrazione intragastrica di una dose singola di un estratto standardizzato delle foglie con fiori (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) (100 mg/kg di peso corporeo) o di una frazione arricchita in procianidine oligomere (20 mg/kg di peso corporeo) ha protetto i ratti dall'aritmia, dalla crisi ipotensiva e dalla mortalità indotte dalla riperfusione (56, 57). La frazione arricchita in procianidine oligomere non ha diminuito l'incremento dei livelli plasmatici della creatinina chinasi indotto dalla riperfusione (57). La somministrazione ai ratti delle foglie e dei fiori polverizzati (2% della dieta) ha ridotto il rilascio della lattato deidrogenasi dopo l'ischemia cardiaca indotta mediante riperfusione (58).

Effetto sul flusso sanguigno coronarico

Una frazione contenente procianidine oligomere ottenuta da un estratto standardizzato delle foglie e dei fiori somministrata per via intragastrica ai cani alle dosi di 12-70 mg/kg di peso corporeo per tre volte al giorno per 60 giorni ha aumentato il flusso sanguigno nel miocardio (59, 60). L'iniezione endovenosa di un estratto acquoso o con etanolo al 95% dei fiori ha aumentato il flusso sanguigno coronarico e la portata cardiaca e ha diminuito le resistenze periferiche sia nei cani che nelle cavie (61-63). La somministrazione ai gatti e ai conigli di un estratto arricchito in flavonoidi ha aumentato rispettivamente del 48% e del 163% il flusso sanguigno coronarico e ha ridotto nei conigli l'insufficienza coronarica indotta dalla pituitrina (52). La somministrazione endovenosa ai gatti (10 mg/kg di peso corporeo) oppure ai conigli (20 mg/kg di peso corporeo) di un estratto delle foglie con fiori ha dilatato i vasi sanguigni coronarici e ha migliorato il flusso sanguigno coronarico (53).

Effetto sui potenziali d'azione

Una preparazione delle foglie (10 mg/l) ha prolungato la durata dei potenziali d'azione e ritardato il ricupero V_{max} nel muscolo papillare isolato di cavia (42). La correlazione elettrofisiologica tra l'aumento dell'ampiezza delle contrazioni

dei muscoli papillari isolati del cane e la vasodilatazione nelle arterie isolate umane è stata valutata dopo la somministrazione di un estratto delle foglie con fiori. Il potenziale d'azione cardiaca è aumentato significativamente sia nella durata che in overshoot e nella massima depolarizzazione ($P < 0,001$). Dopo il trattamento con i flavonoidi isolati dall'estratto (0,1 e 100 $\mu\text{mol/l}$), è stata osservata l'iperpolarizzazione della membrana a riposo delle cellule della muscolatura liscia vascolare di arteria coronarica umana sia normale che arteriosclerotica. La tensione isometrica della parete è diminuita tanto nei vasi normali quanto in quelli arteriosclerotici. L'incremento della ripolarizzazione del picco-plateau di ripolarizzazione nei potenziali d'azione cardiaca e l'iperpolarizzazione della muscolatura liscia vascolare suggeriscono che l'estratto agisca come un agonista del canale del potassio (64, 65).

Effetto antiipertensivo

Dopo la somministrazione di estratti delle foglie o dei fiori si è verificata in vari modelli animali una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche e dell'ipertensione (50, 54, 66-69). La somministrazione endovenosa di un estratto fluido standardizzato delle foglie e dei fiori (dose equivalente a 6 mg di procianidine per kg di peso corporeo) ha ridotto in cani normotesi non anestetizzati l'aumento della pressione sanguigna indotta dalla norepinefrina. L'estratto (a concentrazioni equivalenti a 0,03 mg di procianidine per ml) ha anche esercitato un'attività β -bloccante e inibito la tachicardia indotta dall'epinefrina nei cuori isolati di rana (69). L'iperoside, isolata da un estratto delle foglie e dei fiori e somministrata per via endovenosa a una dose di 1 mg/kg di peso corporeo oppure per infusione a 0,1 mg/kg di peso corporeo/minuto per 30 minuti, ha diminuito la pressione sanguigna in cani anestetizzati (68). La somministrazione endovenosa di un estratto acquoso delle foglie (dose media di 31 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito in ratti normotesi anestetizzati la pressione sistolica, diastolica e media (66). La somministrazione intragastrica acuta o cronica di un estratto fluido o di un estratto con glicerolo/etanolo ha ridotto la pressione sanguigna arteriosa in ratti normotesi e in ratti con ipertensione indotta mediante deossicorticosterone acetato (50). La somministrazione intragastrica di un estratto standardizzato (300 mg/kg di peso corporeo al giorno) ha diminuito la pressione di 9 mm Hg (1,20 kPa) (67). La somministrazione endovenosa di un estratto standardizzato (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) a ratti (30 mg/kg di peso corporeo) o a cani anestetizzati (15 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito le resistenze vascolari periferiche totali e la pressione sanguigna arteriosa (54).

Attività antiossidante

La produzione di radicali liberi e la perossidazione dei lipidi sono due meccanismi entrambi coinvolti in vari processi patologici, inclusa l'ischemia cardiaca. Come dimostrato da studi *in vitro*, *Folium cum Flore Crataegy* esercita sia l'attività scavenging dei radicali liberi che quella antiossidante. Un estratto standar-

dizzato (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) e una frazione dello stesso estratto contenente procianidine oligomere hanno inibito la perossidazione lipidica (IC_{50} 0,48 $\mu\text{g/ml}$ (estratto), 0,3 $\mu\text{g/ml}$ (frazione)) e l'attività dell'elastasi dei neutrofili umani (IC_{50} 4,75 $\mu\text{g/ml}$ (estratto), 0,84 $\mu\text{g/ml}$ (frazione)) (56). Un estratto dei bocci con metanolo al 70% ha inibito la perossidazione lipidica nei microsomi epatici di ratto (IC_{50} 23 mg/L) (70, 71). Sia la frazione dell'estratto delle foglie che quella dei fiori arricchite di fenoli e flavonoidi hanno dimostrato un'attività antiossidante *in vitro* (70, 72).

Effetto sui segnali di trasduzione

Un estratto acquoso o un estratto metanolico delle foglie con fiori, come pure l'iperoside, la vitexina e la vitexina ramnoside, hanno inibito l'attività della fosfodiesterasi dipendente dall'AMP-ciclico dal cuore isolato di cavia o di ratto (73, 74). Anche la luteolina 7-glucoside e la rutina sono risultate attive (75). Un estratto standardizzato (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) ha spiazzato il legame della ^3H -ouabaina con l'adenosina trifosfatasi attivata dal sodio e dal potassio (39).

Effetto antiinfiammatorio

Gli estratti idroalcolici dei fiori e delle infiorescenze hanno inibito *in vitro* la formazione del trombossano A_2 e della prostaglandina I_2 nel tessuto cardiaco di coniglio, indicando un loro effetto antiinfiammatorio (76, 77).

Effetto anticontrattile

Un estratto acquoso dei fiori ha inibito *in vitro* le contrazioni dell'intestino di coniglio indotte dal cloruro di bario (78). Un estratto delle foglie con fiori arricchito in flavonoidi ha inibito *in vitro* le contrazioni dell'intestino di coniglio indotte dall'istamina e dalla nicotina, mentre ha parzialmente inibito quelle indotte dal cloruro di bario, dall'acetilcolina o dalla serotonina (ED_{50} 0,02 mg/ml) (52). La somministrazione endovenosa ai gatti di un estratto delle foglie con fiori arricchito in flavonoidi (20 mg/kg di peso corporeo) ha inibito le contrazioni della muscolatura liscia intestinale, mentre l'iniezione intraperitoneale (400 mg/kg di peso corporeo) ha inibito le contorsioni indotte dall'acido acetico nei topi (52).

Effetto sedativo

Effetti sedativi sono stati osservati in vari modelli animali dopo la somministrazione intragastrica di estratti delle foglie con fiori (79, 80). Un estratto dei fiori con etanolo al 60% ha prolungato il sonno indotto dall'esobarbital e ha diminuito la motilità spontanea e il comportamento esploratorio in topi femmina (800 mg/kg di peso corporeo) (80).

Effetto diuretico

Una frazione arricchita di flavonoidi di un estratto dei fiori ha esercitato un'attività diuretica nei cani (800 mg/kg di peso corporeo) (81).

Tossicologia

Gli studi di tossicità per singola dose hanno dimostrato che i ratti e i topi tollerano fino a 3 g/kg somministrati per lavaggio gastrico di un estratto standardizzato delle foglie con fiori (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) senza manifestare sintomi clinici di tossicità. La dose letale media per via intraperitoneale (LD_{50}) è risultata di 1,17 g/kg di peso corporeo nei ratti e di 750 mg/kg di peso corporeo nei topi. Non sono stati osservati effetti tossici in uno studio di tossicità per dosi ripetute, nel quale sono state somministrate a ratti e cani per via intragastrica e per 26 settimane dosi giornaliere di 30, 90 e 300 mg/kg di peso corporeo di un'estratto standardizzato (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) (82).

Farmacologia clinica

Scompenso cardiaco

L'analisi dei dati farmacologici e clinici indica che gli estratti standardizzati di *Folium cum Flore Crataegi* aumentano la performance del miocardio, migliorano la perfusione circolatoria miocardica e la tolleranza all'ipossia, esercitano effetti antiaritmici e riducono il postcarico (29). Gli effetti terapeutici positivi di *Folium cum Flore Crataegi* nei pazienti con i sintomi tipici della stimolazione del sistema simpatoadrenergico, come l'ipertensione, la tachicardia e l'aritmia (caratteristici anche dell'insufficienza cardiaca allo stadio II definito dalla New York Heart Association (25-34)) risultano dimostrati (30). Inoltre, numerosi studi clinici controllati e non controllati hanno valutato l'efficacia terapeutica di *Folium cum Flore Crataegi* nel trattamento dell'insufficienza cardiaca allo stadio II (25-34). Le indagini sono state condotte con estratti secchi standardizzati con metanolo al 70% o con etanolo al 45% delle foglie con fiori (contenenti rispettivamente il 2,2% di flavonoidi o il 18,75% di procianidine oligomere) (30). I dosaggi sono variati da 160 a 900 mg al giorno per 4-8 settimane. La valutazione dell'efficacia degli estratti è stata basata sui seguenti criteri: soglia anaerobica (27); Clinical Global Impression Scale (31, 32); resistenza allo sforzo (25, 26, 28, 31, 32, 34); frazione di eiezione ventricolare (26, 33); qualità della vita e miglioramento dei sintomi soggettivi (definiti dalla New York Heart Association) (26-28, 31-34) e prodotto pressione/ritmo cardiaco (26, 28, 31, 32, 34). Sebbene siano stati osservati miglioramenti, nessuno studio a lungo termine ha valutato gli effetti di *Folium cum Flore Crataegi* sulla mortalità dei pazienti con scompenso cardiaco congestizio cronico.

Resistenza allo sforzo

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia di un estratto contenente il 2,2% di flavonoidi sulla soglia anaerobica indotta dallo sforzo misurata mediante spiroergometria in 72 pazienti. Ai pazienti sono stati somministrati ogni giorno per 8 settimane una dose orale di 900 mg dell'estratto oppure il placebo. Dopo il trattamento, l'utilizzazione dell'ossigeno è aumentata significativamente nel gruppo dei trattati ($P < 0,05$) e la durata

dello sforzo fino alla soglia anaerobica è aumentata nello stesso gruppo di 30 secondi e solo di 2 secondi nel gruppo placebo. È stato anche osservato nel gruppo dei trattati rispetto a quello placebo un significativo miglioramento nei sintomi soggettivi ($P < 0,01$) (27).

L'efficacia dell'estratto contenente il 2,2% di flavonoidi nel miglioramento della resistenza allo sforzo è stato valutato mediante ergometria (ciclette) in tre studi clinici condotti su pazienti con insufficienza cardiaca allo stadio II. In uno studio in doppio cieco e contro placebo che ha impiegato 85 pazienti, la somministrazione orale giornaliera per 4-8 settimane di 300 mg dell'estratto ha aumentato la capacità di lavoro; tuttavia, la differenza rispetto al placebo non è risultata significativa (25). Uno studio in doppio cieco contro placebo ha invece valutato in 72 pazienti l'efficacia della somministrazione orale di 600 mg di estratto al giorno per 8 settimane. I pazienti del gruppo dei trattati sono migliorati significativamente nella resistenza allo sforzo in confronto con quelli del gruppo placebo ($P < 0,001$). La pressione sanguigna e il ritmo cardiaco dei pazienti che avevano ricevuto l'estratto sono risultati più bassi nel corso dello sforzo, come pure hanno in generale denunciato meno sintomi, come la dispnea e l'affaticamento (31). Nel terzo studio di confronto, condotto in doppio cieco, sono stati trattati oralmente per 8 settimane 132 pazienti o con 900 mg al giorno dell'estratto oppure con 37,5 mg al giorno di captopril. La resistenza allo sforzo è risultata significativamente aumentata in entrambi i gruppi quando è stata misurata dopo 56 giorni di trattamento ($P < 0,001$). In aggiunta, il prodotto pressione/ritmo cardiaco è risultato diminuito, come pure sono risultati diminuiti di circa il 50% l'incidenza e la gravità dei sintomi come la dispnea e l'affaticamento (32).

Prodotto pressione/ritmo cardiaco

Due studi clinici per un totale di 156 pazienti con scompenso cardiaco allo stadio II, condotti in doppio cieco e contro placebo, hanno valutato l'efficacia dell'estratto contenente il 18,75% di procianidine oligomere. I pazienti sono stati trattati oralmente per 8 settimane con 160 mg al giorno dell'estratto o con il placebo. I principali parametri misurati sono stati il prodotto pressione/ritmo cardiaco sotto sforzo (ciclette) e il punteggio attribuito ai sintomi soggettivi. I pazienti trattati con l'estratto hanno mostrato nei confronti di quelli del gruppo placebo un significativo miglioramento nella resistenza allo sforzo ($P < 0,05$) e anche una diminuzione dei sintomi soggettivi (28, 34). In aggiunta, è stata osservata in entrambi i gruppi una lieve riduzione della pressione sanguigna diastolica (28).

Frazione di eiezione ventricolare

In uno studio non controllato che ha coinvolto sette pazienti con scompenso cardiaco allo stadio II e III e con una frazione di eiezione ventricolare misurata angiograficamente durante un periodo di 4 settimane inferiore al 55%, la somministrazione orale per 4 settimane di 240 mg al giorno dell'estratto contenente il 18,75% di procianidine oligomere ha incrementato questo parametro dal 29,80 al 40,45% quando misurato allo stesso modo. Anche la sintomatologia

(secondo Zerssen) ha mostrato miglioramenti. Gli effetti emodinamici dell'estratto contenente il 18,75% di procianidine oligomere sono stati investigati radioangiograficamente in uno studio non controllato. Venti pazienti con insufficienza cardiaca allo stadio II e con una frazione di eiezione ventricolare misurata angiograficamente durante un periodo di 4 settimane inferiore al 55% sono stati trattati con 480 mg dell'estratto. Dopo il trattamento, la frazione di eiezione è aumentata a riposo dal 40,18 al 43,50% e sotto sforzo dal 41,51 al 46,56%. La resistenza allo sforzo è aumentata, la pressione sanguigna è diminuita e i sintomi soggettivi si sono ridotti (26).

Farmacocinetica

L'assorbimento di una frazione dell'estratto standardizzato delle foglie con fiori contenente procianidine oligomere marcate con carbonio 14 è stato misurato nei topi dopo somministrazione intragastrica (0,6 mg). I risultati hanno dimostrato che il 20-30% della frazione totale, il 40-81% di procianidine trimere e il 16-42% di procianidine oligomere sono stati assorbiti 1-7 ore dopo la somministrazione. Dopo 7 ore dalla somministrazione, la radioattività della frazione totale è risultata eliminata per lo 0,6% nel respiro e per il 6,4% nelle urine. La somministrazione intragastrica per 7 giorni di 0,6 mg giornalieri di una frazione di procianidine oligomere ha portato nei topi a un accumulo di radioattività 2-3 volte superiore a quello riscontrato negli animali che avevano ricevuto una dose singola (83).

Controindicazioni

Nessuna (84).

Avvertenze

Prima di impiegare *Folium cum Flore Crataegi* è necessario che sia stata ottenuta un'accurata diagnosi di scompenso cardiaco congestizio allo stadio II. Deve essere consultato un medico se i sintomi peggiorano, se rimangono immutati lungo un periodo di 6 settimane e se si nota edema alle gambe. Il medico deve essere avvertito immediatamente se nella regione cardiaca viene avvertito un dolore che si irradia lungo le braccia, la parte superiore dell'addome e il collo oppure in caso di difficoltà di respiro (p.e., dispnea).

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Nessuna (84).

Interferenze con tests di laboratorio

Non sono state osservate interferenze con tests diagnostici (precisamente, per la determinazione dei livelli sierici del cloruro di sodio, di potassio e di calcio, della transaminasi glutammato ossalacetica sierica, della transaminasi glutammato piruvica sierica, della γ -glutamyl tanspeptidasi, della bilirubina, del colesterolo e della creatinina totali e dei livelli ematici del glucosio) (34).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Un'estratto standardizzato di Folium cum Flore Crataegi (contenente il 18,75% di procianidine oligomere) non è risultato mutageno o clastogeno nel test di Ames, nel test del linfoma nel topo, all'esame citogenetico in colture di linfociti umani o nel test del micronucleo nel midollo osseo di topo (82). Un estratto fluido è risultato moderatamente attivo nel test di Ames condotto con il ceppo TA98 di *Salmonella typhimurium*, ma solo dopo attivazione metabolica. L'attività mutagena sembra essere dovuta alla presenza di quercetina nell'estratto; tuttavia, la quantità di quercetina che viene ingerita giornalmente con una dieta normale è superiore da quella ottenibile dall'estratto (85). La somministrazione intragastrica di dosi fino a 1,6 g/kg di peso corporeo non ha avuto effetti sulla fertilità di ratti femmine e maschi o sulla generazione F₁ (86).

Gravidanza: effetti teratogeni

La somministrazione intragastrica di un estratto standardizzato di Folium cum Flore Crataegi fino a dosi di 1,6 g/kg di peso corporeo non è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli (86).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Non è stata osservata tossicità peri- o post-natale in ratti trattati intragastricamente con un estratto standardizzato di Folium cum Flore Crataegi (1,6 g/kg di peso corporeo) (86).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni sulle precauzioni generali o specifiche riguardanti le puerpere o l'uso pediatrico. Di conseguenza, Folium cum Flore Crataegi non deve essere impiegato durante l'allattamento o nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Nessuna (84).

Forme di dosaggio

Droga in infuso ed estratti idroalcolici (35). Conservare in recipiente ben chiuso al riparo dalla luce e dall'umidità (1).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 160-900 mg di estratti con etanolo al 45% o con metanolo al 70% secchi (rapporto droga: solvente 4-7:1), rispettivamente standardizzati a un contenuto del 18,75% di procianidine oligomere (calcolate come *epi*-catechina) o del 2,2% di flavonoidi (calcolati come iperoside) (26-29, 31-34, 84); 1,0-1,5 g di droga sminuzzata in infuso 3-4 volte al giorno (35). L'effetto terapeutico può richiedere 4-6 settimane di trattamento continuo per rendersi manifesto (84).

Bibliografia

1. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 1* (English ed.) Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
3. Haensel R et al, eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Bd.4:Drogen A-D*, 5th ed. Berlin Spring-Verlag, 1994.
4. Steinegger E, Haensel R. *Pharmakognosie*, Berlin, Spring-Verlag, 1996:580-584.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Newall CA, Anderson LA, Phillison JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*. London Pharmaceutical Press, 1996.
7. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission. Medicina Konyvkiado, 1986.
8. Ahumada C. The effects of a triterpene fraction isolated from *Crategus monogyna* Jacq. On different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1997, 49:329-331.
9. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1997.
10. Pizarro CM. *Sinopsis de la Flora Chilena*. Santiago, Ediciones de la Universidad de Chile, 1996.
11. Tutin TG, ed. *Flora Europea. Vol. 4*. Cambridge, Cambridge University Press, 1976
12. *Deutsches Arzneibuch*, Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1998.
13. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
14. *Pharmacopoea helvetica*, 8th ed. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1997.
15. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
- 16.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
17. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
18. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
19. Rehwald A, Meier B, Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus* leaves and flowers. *Journal of Chromatography A*, 1994, 677:25-33.
20. Krawczyk U, Pteri G, Kery A. HPLC analysis of procyanidins in *Crataegus* extract. *Archiv der Pharmazie*, 1991, 324:97-99.
21. Ficarra P et al. High-performance liquid chromatography and diffuse reflectance spectroscopy of flavonoids in *Crataegus oxyantha* L. III. Analysis of 2-phenylchroman derivatives and caffeic acid. *II Farmaco*, 1990, 45:237-255.
22. Kolodziej H, Ferreira D, Roux DG. Synthesis of condensed tannins. Part. 12. Direct access to [4,6]- and [4,8]-all-2,3-*cis* procyanidin derivatives from (-) epicatechin: assessment of bonding positions in oligomeric analogues from *Crataegus oxyantha* L. *Journal of the Chemical Society Perkin Transaction I*, 1984:343-350.
23. Thompson RS et al. Plant proanthocyanidins . Part 1. Introduction: the isolation structure, and distribution in nature of plant procyanidins. *Journal of the Chemical Society Perkins Transactions I*, 1972:1387-1399.
24. American Heart Association Medical/Scientific Statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with heart diseases. *Circulation*, 1994, 90:644-645.
25. Bödighheimer K, Chase D. Wirksamkeit von Weissdorn-Extrakt in der Dosierung 3 x 100 mg taeglich. Multizentrische Doppelblind-Studie mit 85 herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1994, 136 (Suppl.1):18-21.

26. Eichstädt H et al. Crataegus -Extrakt hilft dem Patienten mit NYHA-II Herzinsuffizienz. Untersuchung der myokardialen und haemodynamischen Wirkung eines standardisierten Crataegus-Praeparates mit Hilfe computergestützter Radionuklidventrikulographie. *Therapiewoche*, 1989, 39:3288-3296.
27. Förster A et al. Crataegus bei maessig reduzierter linksventrikulaerer Auswurfraction. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1994, 136 (Suppl.1):21-26.
28. Leuchtgens H. Crataegus-Spezialextrakt WS 1442 bei Herzinsuffizienz NYHA II. *Fortschritte der Medizin*, 1993, 111:352-354.
29. Loew D. Crataegus-Spezialextrakte bei Herzinsuffizienzen. Gesicherte pharmakologische und klinische Ergebnisse. *Der Kassenarzt*, 1994, 15:43-52.
30. Loew D. Phytotherapy in heart failure. *Phytomedicine*, 1997, 4:267-271.
31. Schmidt U et al. Effect of hawthorne (*Crataegus*) preparation LI 132 in 78 patients with chronic congestive heart failure defined as NYHA functional class II. *Phytomedicine*, 1994, 1:17-24.
32. Tauchert M et al. Wirksamkeit des Weissdorn-Extraktes LI 132 im Vergleich mit Captopril. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1994, 136 (Suppl. 1):27-33.
33. Weikl A, Noh HS. Der Einfluss von Crataegus bei globaler Herzinsuffizienz. *Herz und Gefaesse*, 1992:516-524.
34. Weikl A et al. Crategus-Spezialextrakt WS 1442. *Fortschritte der Medizin*, 1996, 114:291-296.
35. Wichtl M. Craaegi folium cum flore. In: Wichtl, M ed. *Teedrogen und Phytopharmaka*, 3rd ed. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1997:168-172.
36. Ammon HPT, Kaul R. Crataegus, Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Teil 1: Historisches und Wirkstoffe. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1994: 134:2433-2436.
37. Ammon HPT, Kaul R. Crataegus, Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavoniden und Procyanidinen. Teil 2. Wirkungen auf das Herz. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1994, 134:2521-2535.
38. Ammon HPT, Kaul R. Crataegus, Herz-Kreislauf-Wirkungen von Crataegusextrakten, Flavonoiden und Procyanidinen. Teil 3: Wirkungen auf den Kreislauf. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1994, 134:2631-2636.
39. Brixius K et al. WS 1442 (Crataegus-Spezialextrakt) wirkt am insuffizienten menschlichen Myokard Kontraktionskraft-steigernd. *Herz Kreislauf*, 1998, 30:28-33.
40. Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Comparative studies on the effect of Crataegus extract and different positive inotropic substances on the effective refractory period of ventricular myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1995, 351:R103.
41. Leukel A et al. Studies on the activity of Crataegus compounds upon the isolated guinea-pig heart. *Planta Medica*, 1986, 53:257-261.
42. Müller A et al. Crategus extract prolongs action potential duration in guinea-pig papillary muscle. *Phytomedicine*, 1996, 3:257-261.
43. Occhiuto F et al. Étude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de Crataegus oxyacantha L. II. Action de préparations extractives et des principes actifs pur isolés sur le cœur isolés de lapin. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1986, 20 :52-63.
44. Pöpping S et al. Crataegus-Wirkung auf Kontraktion und O₂-Verbrauch isolierter Herzzellen. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1994, 136 (Suppl.1):39-46.
45. Pöpping S et al. Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittel-Forschung*, 1995, 45:1157-1161.
46. Schüssler M et al. Effects of flavonoids from Crataegus species in Lagerdorff perfused isolated guinea pig hearts. *Planta medica*, 1992, 58 (Suppl. 1):A646-A647.
47. Schüssler M et al. Myocardial effects of flavonoids from Crataegus species . *Arzneimittel-Forschung*, 1995, 45:842-845.

48. Wagner H, Grevel J. Herzwirksame Drogen IV; Kardiotope Amine aus *Crataegus oxyacantha*. *Planta Medica*, 1982, 45:98-101.
49. Costa R et al. Étude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de *Crataegus oxyacantha* L. III. Action proctetrice sur le cœur isolés de rat vis-à-vis des agents arythmogènes et dans les arythmies par reperfusion. *Plantes Médicinales et Phytothérapie*, 1986, 20 :115-128.
50. Occhiuto F et al. Étude comparée de l'activité cardiovasculaire des jeunes pousses, des feuilles et des fleurs de *Crataegus oxyacantha* L. I. Activité électrique et tension artérielle chez le rat. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1986, 20 :37-51.
51. Thompson EB et al. Preliminary study of potential antiarrhythmic effects of *Crataegus monogyna*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1974, 63:1936-1937.
52. Manolov P, Nikolov KT. Crataegon experimental and clinical studies. *Bulletin Pharmachim*, 1969, 1:1.
53. Petkov V, Manolov P. Pharmacological studies on substances of plant origin with coronary dilating and antiarrhythmic action. *Comparative Medicine East and West*, 1978, 6:123-130.
54. Gabard B, Triunzler G. Zur Pharmakologie von *Crataegus*. In: Reitbrock N et al., eds. *Wandlungen in der Therapie der Herzinsuffizienz*. Braunschweig, Friedrich Vieweg und Sohn, 1983:43-53.
55. Nasa Y et al. Protective effect of *Crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. *Arzneimittel-Forschung*, 1993, 43:945-949.
56. Chatterjee SS et al. In vitro und in vivo-Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von oligomeren Procyanidinen in einem *Crataegus*-Extrakt aus Blättern mit Blüten. *Arzneimittel-Forschung*, 1997, 47:821-825.
57. Krzeminski T, Chatterjee SS. Ischemia and early reperfusion-induced arrhythmias: beneficial effects of an extract of *Crataegus oxyacantha* L. *Pharmacy and Pharmacological Letters*, 1993, 3:45-48.
58. Makdessi SA et al. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*. An assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittel-Forschung*, 1996, 46:25-27.
59. Mävers WH, Hensel H. Veränderungen der lokalen Myokarddurchblutung nach oraler Gabe eines *Crataegus*-Extraktes bei nichtnarkotisierten Hunden. *Arzneimittel-Forschung*, 1974, 24:783-785.
60. Roddewig C, Hensel H. Reaktion der lokalen Myokarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parentale Applikation einer *Crataegus* Fraktion (oligomere Procyanidine). *Arzneimittel-Forschung*, 1977, 27:1407-1410.
61. Hockerts T, Mülke, G. Beitrag zur frage einer Coronarwirkung von wässrigen Extrakten aus *Crataegus*-Droge. *Arzneimittel-Forschung*, 1955, 5:755-757.
62. Jacobi H et al. Studies on the coronary effect of the *Crataegus* extracts. *Arzneimittel-Forschung*, 1956, 6:98-99.
63. Kovach AGB et al. Effects of an extract from *Crataegus oxyacantha* on coronary blood flow in dogs. *Arzneimittel-Forschung*, 1958, 9:378-379.
64. Siegel G et al. Weissdorn-Extrakt LI 132. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1994, 136 (Suppl.1):47-56.
65. Siegel G et al. Molecular physiological effector mechanism of hawthorn extract in cardiac papillary muscle and coronary vascular smooth muscle. *Phytotherapy Research*, 1996, 10 (Suppl.1):S195-S198.
66. Abdul-Ghani AS et al. Hypotensive effect of *Crataegus oxyacantha*. *International Journal of Crude Drug Research*, 1987, 25:216-220.
67. Fehri B et al. *Valeriana officinalis* et *Crataegus oxyacantha* toxicité par administration répétées et investigations pharmacologiques. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 1991, 46 :165-176.

68. Lièvre M et al. Étude des effets cardiovasculaires de l'hyperoside extrait de l'Aubépine chez le chien anesthésié. *Annales pharmaceutiques françaises*, 1985.5 :471-477.
69. Rácz-Kotilla E et al. Hypotensive and beta-blocking effect of procyanidins of *Crataegus monogyna*. *Planta medica*, 1980, 39:239.
70. Bajorun T et al. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Medica*, 1994, 60:323-328.
71. Bajorun T et al. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittel-Forschung*, 1996, 46:1086-1089
72. Rakotoarison DA et al. Antioxidant activities of polyphenolic extracts from flowers in vitro callus and cell suspension culture of *Crataegus monogyna*. *Pharmazie*, 1997, 52:60-64.
73. Petkov E. et al. Inhibitory effect of some flavonoids and flavonoid mixtures on cyclic AMP phosphodiesterase activity of rat heart. *Planta Medica*, 1981, 43:183-186.
74. Schüssler M et al. Comparison of the flavonoids occurring in *Crataegus* species and inhibition of 3',5'-cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase. *Planta medica*, 1991, 57 (Suppl. 2):A133.
75. Schüssler M. et al. Cardiac effects of flavonoids from *Crataegus* species. *Planta medica*, 1993, 59 (Suppl.2):A688.
76. Vibes J et al. Inhibition of thromboxane A₂ biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha* (hawthorn) flower heads. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1994, 50:173-175.
77. Vibes J et al. Effects of a methanolic extract from *Crataegus oxyacantha* blossoms on TXA₂ and PGI₂ synthesising activities of cardiac tissue. *Medical Science Research*, 1993, 21:435-436.
78. Wroczynski T. Determination of the activity of spasmolytic drugs with reference to the papaverine standard. *Biuletyn Instytutu Roslin Leczniczych*, 1960, 6:236.
79. Beretz A et al. Choix de méthodes pharmacologiques pour l'étude des activités de l'aubépine. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1978, 12 :12 :305-314.
80. Della Loggia R et al. Depressive effect of *Crataegus oxyacantha* L. on central nervous system in mice. *Science and Pharmacy*, 1983, 51:319-324..
81. Borkowski B. Diuretic action of several flavone drugs. *Planta medica*, 1960, 8:95-104.
82. Schlegelmilch R, Heywood R. Toxicity of *Crataegus* (hawthorne) extract (WS 1442). *Journal of the American College of Toxicology*, 1994, 13:103-111.
83. Hecker-Niediek AE. *Untersuchungen zur Biogenese, Markierung und Pharmakokinetik der Procyanidine aus Crataegus-Species* [Dissertation]. Marburg, University of Marburg, 1983.
84. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
85. Schimmer O et al. The mutagenic potencies of plant extracts containing quercetin in *Salmonella typhimurium*. TA98 and TA100. *Mutations Research*, 1988, 206 :201-208.
86. Albrecht A, Juretzek W. *Weissdorn (Crataegus laevigata, Crataegus monogyna), Weissdornblätter mit Blüten (Crataegi folium cum flore)*. Berlin, Springer: Loseblatt System Naturheilverfahren, 1995.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Radix Eleutherococci

Definizione

Radix Eleutherococci consiste nelle radici e nei rizomi essiccati di *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) (1-3).¹

Sinonimi

Acanthopanax senticosus (Rupr. & Maxim.) Harms. (1, 4, 6).

Alcuni nomi comuni

Buisson du diable, chi wu cha, Ciwujia, devil's bush, devil's shrub, eleuthero, eleutherococc, eleutherococoque, eleutherokokk koljucij, ezoukogi, gashi ohgap, hongmao-wujiapi, many prickly acanthopanax, pai wu cha pi, prickly eleutherococc, prickly eleutherococcus, shigoka, Siberian ginseng, Stachelkraftwurz, Stachelpanax, taiga root, Taigawurzel, thorny ginseng, thorny Russian pepperbush, touch-me-not, tsu wu cha, wild pepper, wu cha sang, wu cha seng, wu jia pi (2, 7).

Areale di diffusione

Specie indigena dell'Asia Sud-orientale, della Cina settentrionale, della Repubblica Democratica Popolare della Korea, del Giappone e della parte sud-orientale della Federazione Russa (4, 5).

Descrizione

Arbusto spinoso, alto fino a 4-6 m, usualmente con molti fusti per lo più non ramificati; i fusti più vecchi possono essere inermi, mentre quelli più giovani sono densamente ricoperti da spine flessibili. Foglie palmate, con un lungo picciolo spesso rossastro, usualmente composte da 5 foglioline ellittiche a margine serrato. Fiori piccoli, poligami, portati in cima ai rami in ombrelle singole o doppie lungamente peduncolate. I pezzi fiorali sono in gruppi di cinque, compreso l'ovario epigino avvolto da un disco nettario. Il frutto, una drupa, contiene un nocciolo per carpello. Fiori e frutti somigliano a quelli dell'edera (*Hedera helix*) (8).

¹ Nella Farmacopea Russa è elencato come Extractum Radicis et Rhizomatis Eleutherococcus un estratto con etanolo al 33% di Radix Eleutherococci (4, 5).

Parte utilizzata: radici e rizomi essiccati

Sono state fraudolentemente utilizzate in commercio in sostituzione di *Radix Eleutherococci* le radici della pianta sistematicamente non correlata *Periploca sepium* Bunge (Asclepiaceae) (Chinese silk vine). Anche le radici delle piante correlate appartenenti al genere *Acanthopanax* nonché *Kalopanax septemlobus* (Thumb.) Koidz. (Araliaceae) sono state impiegate con lo stesso scopo (9, 10).

Aspetto generale

Radici: cilindriche, fino a 0,5 cm di diametro, diritte, occasionalmente ramificate, marrone scuro, superficie liscia con corteccia strettamente aderente allo xilema. Rizomi: fino a 4 cm di spessore, marrone chiaro, con rughe longitudinali, mostrano le cicatrici delle radici e tracce dei fusti aerei; frattura grossolanamente fibrosa, superficie della frattura gialla chiara (1).

Proprietà organolettiche

Lieve odore aromatico; persistente sapore amaro e acre.

Esame microscopico

Radici: cellule del sughero in file (5-7) e di colore bruno; floema secondario contenente canali secretori in gruppi di 4 o 5, fino a 20 μm di diametro, con contenuto bruno; fibre floematiche con spesse pareti lignificate presenti isolate od in piccoli gruppi; druse di ossalato di calcio nel parenchima del floema; cellule parenchimatiche intorno alle cellule secernenti e cellule dei raggi midollari contenenti piccoli granuli di amido; xilema di vasi reticolati o punteggiati. Rizomi: simili alle radici a parte i canali secretori più grandi, fino a 25 μm di diametro, e presenza di parenchima midollare contenente granuli di amido (1).

Droga in polvere

Giallastra; numerosi gruppi di fibre lignificate a parete ispessita; frammenti di vasi reticolati o punteggiati a lume ampio; gruppi di canali secretori, fino a 20 μm di diametro, a contenuto bruno; cellule parenchimatiche contenenti druse di ossalato di calcio di 10-50 μm di diametro; piccoli granuli di amido, dal contorno rotondeggiante o vagamente poliedrico, semplici od in gruppi di 2 o 3 (3).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1-3), cromatografia su strato sottile (2, 3) e cromatografia liquida a elevata risoluzione (11-13).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Materiali organici estranei

Non più del 3% (3). Non deve contenere materiali provenienti da *Periploca sepium* e da altre piante estranee.

Ceneri totali

Non più del 6% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1,5% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 4% (1).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Non meno del 6% con l'impiego di etanolo al 75% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (15) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (14) e sui residui dei pesticidi (16).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Altri tests di purezza

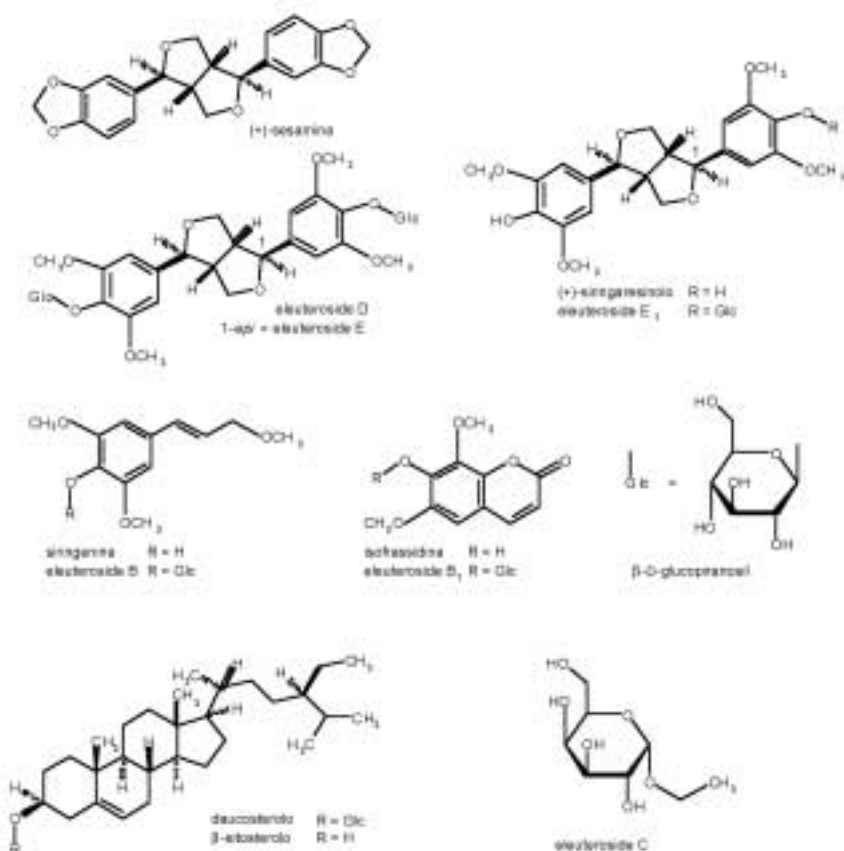
Tests chimici da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Per la determinazione quantitativa del siringaresinolo diglucoside (eleuteroside E) e della siringina (eleuteroside B) sono disponibili diversi metodi di cromatografia liquida a elevata risoluzione (11-13).

Principali costituenti chimici

I costituenti responsabili dei caratteristici effetti biologici di *Radix Eleutherococci* sembrano essere miscele complesse di derivati fenilpropanici di differenti strutture chimiche e da vari polimeri saccaridici (4, 6, 11). I principali componenti del primo gruppo di composti sono i lignani (+)-sesamina (eleuteroside B₄), (+)-siringaresinolo, il suo monoglucoside (eleuteroside E₁) e i suoi diglucosidi (eleuterosidi D ed E), il fenilpropano semplice siringenina e il suo monoglucoside (eleuteroside B) e la cumarina isofrassidina e il suo monoglucoside (eleuteroside B₁). Sono stati isolati dalla droga un complesso polisaccaridico ad attività immunostimolante e una serie di glicani (eleuterani A-G) (17). I principali steroli sono il β -sitosterolo e il daucosterolo (eleuteroside A). L'eleuteroside E è stato trovato in tutti i campioni di droga di qualsiasi origine geografica, mentre l'eleuteroside B è presente in tutti i campioni ad eccezione di quelli provenienti dalle piante che crescono nella Repubblica Democratica Popolare della Korea (11, 12). La struttura chimica dei costituenti più rappresentativi viene presentata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Come profilattico e tonico ricostituente per il rafforzamento delle capacità mentali e fisiche nei casi di debolezza, esaurimento e stanchezza e durante la convalescenza (4, 18-20).

Usi descritti nelle farmacopoe e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento dell'artrite reumatoide, dell'insonnia e del sonno disturbato dai sogni (2).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come carminativo per il trattamento della gastrite acuta e cronica, come diuretico, per trattare l'impotenza e per regolare la pressione sanguigna (7).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività adattogena/antistress

Sembra che siano tre i meccanismi dell'attività antistress o adattogena di *Radix Eleutherococci*. Gli estratti delle radici esercitano un effetto adattogeno che produce un aumento aspecifico delle difese del corpo contro i fattori stressogeni esterni e i composti chimici nocivi (4, 21, 22). Le radici stimolano anche il sistema immunitario e provocano un miglioramento generale della performance fisica e mentale (4).

Numerosi studi *in vivo* hanno dimostrato in vari modelli animali l'attività farmacologica di un estratto delle radici con etanolo al 33% (4, 23-29). La maggior parte di queste indagini è stata disegnata in modo da analizzare la risposta adattogena a differenti situazioni avverse (stress, immobilizzazione o esposizione ad agenti chimici) (4, 24, 25, 28, 30). Dopo la somministrazione orale di un estratto delle radici con etanolo al 33% (1-5 ml/kg di peso corporeo), è stato osservato nei ratti un incremento della resistenza agli effetti tossici di composti chimici nocivi come l'alossana, il ciclofosfano, l'etimidina e il benzo-tepa (24, 25, 28). La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto delle radici con etanolo al 33% (10 ml/kg di peso corporeo) ha diminuito la tossicità dell'acido dietilglicolico, ma non ha ridotto la gravità delle convulsioni indotte mediante elettroshock (31). La somministrazione di un decotto al 10% delle radici nella sacca linfatica ventrale delle rane (0,1 ml) ha protetto gli animali dagli effetti di dosi letali di glicosidi cardioattivi (32). La somministrazione intragastrica di un estratto delle radici con etanolo al 33% (1,0 ml/kg di peso corporeo) per 21-23 giorni ha aumentato la resistenza dei ratti agli effetti tossici dell'alossana, ma non ha ridotto l'iperglicemia indotta da questo composto (33). La somministrazione intragastrica giornaliera per 3 giorni di un estratto delle radici portato a secco a bassa temperatura (80 o 320 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto nei topi del 35 e del 60% rispettivamente i livelli glicemici nei confronti degli animali trattati con il placebo (34). La riduzione dei livelli

ematici del glucosio può essere parzialmente dovuta dall'aumento della sintesi del glicogeno e di composti fosforati ad elevato contenuto energetico (35).

Le indagini condotte con lo scopo di delucidare l'effetto adattogeno sul sistema linfatico hanno permesso di verificare la capacità degli estratti delle radici di inibire la diminuzione del peso del timo e della milza indotta nei ratti dal cortisone (4). La somministrazione intraperitoneale per 8 giorni di un estratto delle radici con etanolo al 33% (0,1 ml/kg di peso corporeo) ha prevenuto la diminuzione del peso della milza e del timo indotta dalla somministrazione di cortisone (22). Un estratto delle radici con etanolo al 33%, quando somministrato giornalmente per via intragastrica ai ratti e ai topi per 12-14 giorni (0,1 o 1,0 ml/kg di peso corporeo), ha esercitato effetti normalizzanti sull'ipotermia indotta sperimentalmente (36). La somministrazione intragastrica ai ratti e ai topi di un estratto delle radici con etanolo al 33% ha normalizzato l'ipertermia indotta sperimentalmente e ha esercitato un effetto sedativo (37).

La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto acquoso delle radici (500 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito la dilatazione della ghiandola surrenale indotta dallo stress, ha normalizzato la diminuzione della temperatura rettale causata dallo stress cronico e ha migliorato il comportamento sessuale (26). La somministrazione intragastrica giornaliera per 15 giorni di un estratto acquoso delle radici (500 mg/kg di peso corporeo) ha prolungato nei ratti il tempo di nuoto (38). La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto acquoso o butanolico delle radici (500 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso la formazione delle ulcere gastriche indotte dallo stress (immersione in acqua fredda) (39). La somministrazione intragastrica di un estratto acquoso delle radici (500 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso nei ratti la diminuzione dell'attività locomotoria indotta dall'esposizione alla luce, indicando una riduzione dei livelli di ansia negli animali (40).

Gli effetti antistress e adattogeno di *Radix Eleutherococci* vengono prodotti mediante la regolazione metabolica dell'energia, degli acidi nucleici e delle proteine tissutali. In condizioni di stress, viene generato nel sangue un complesso fra glucocorticoidi e una β -proteina. Questo complesso inibisce *in vivo* e *in vitro* la permeazione degli zuccheri attraverso le membrane cellulari e anche l'attività delle esochinasi (4). Gli estratti delle radici aumentano la formazione di glucosio-6-fosfato, che a sua volta diminuisce la competizione fra le differenti vie della sua utilizzazione. Il glucosio-6-fosfato viene ossidato nei tessuti animali con deficit di ATP attraverso la via dei pentoso-fosfati, fornendo substrati per la biosintesi di acidi nucleici e proteine (4). I costituenti siringina (eleuteroside B) e (-)-siringoresinol-4,4'-O- β -D-diglicoside (eleuteroside E) vengono considerati i responsabili dell'attività adattogena (24). La somministrazione intraperitoneale degli eleuterosidi totali isolati dalle radici (5,0 mg/kg di peso corporeo) ha parzialmente invertito nei ratti la diminuzione dei livelli muscolari di ATP, glicogeno, creatina fosfato, acido lattico e acido piruvico indotta da 2 ore di nuoto. Lo stesso trattamento ha anche aumentato la capacità di lavoro dei topi (41). La somministrazione intraperitoneale ai ratti degli eleuterosidi totali (15 mg/kg di peso corporeo) 1 ora prima di una sessione di nuoto forzato protratta per 15 minuti ha ritardato l'inibizione della RNA

polimerasi. Lo stesso trattamento ha anche aumentato l'attività di questo enzima durante i periodi di riposo (42). La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto butanologico delle radici (170 mg/kg di peso corporeo al giorno, per 6 giorni alla settimana e per 6 settimane) ha aumentato nella muscolatura scheletrica le attività degli enzimi ossidanti e della superossido dismutasi, con miglioramento del metabolismo aerobico (43). La somministrazione intragastrica nei topi di un estratto acquoso delle radici (170 mg/kg di peso corporeo al giorno per 9 settimane) ha aumentato nei muscoli scheletrici l'attività della succinato deidrogenasi e della malato deidrogenasi (44).

La somministrazione intraperitoneale ai topi di un estratto acquoso delle radici (40-320 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato del 228% negli animali trattati con esobarbital i tempi di sonno rispetto ai controlli e ha diminuito la latenza al sonno quando la somministrazione stessa è stata effettuata in congiunzione con il medesimo barbiturico (45).

La somministrazione intraperitoneale ai ratti di un estratto acquoso delle radici (3 mg di peso corporeo) ha provocato un significativo aumento dei livelli di corticosterone 3 ore dopo l'iniezione, mentre i livelli dell'ormone adrenocorticotropico sono rimasti invariati (40). La somministrazione intraperitoneale di un estratto fluido delle radici (1,0 ml/kg di peso corporeo) ha aumentato l'attività anabolica nei ratti maschi (46). La somministrazione orale di una frazione glicosidica isolata da un estratto etanologico delle radici (5,0 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato il peso corporeo e il contenuto di RNA nella prostata e nelle vescicole seminali dei ratti e ha inibito nei ratti castrati l'atrofia delle prostata e delle vescicole seminali (47). Un estratto delle radici con etanolo al 30% ha mostrato di legarsi *in vitro* al recettore degli estrogeni nell'utero di ratto e ai recettori dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi, ma non al recettore degli androgeni nel rene di ratto (48).

Attività antimicrobica

La somministrazione parenterale di un estratto delle radici con etanolo al 33% (dose non specificata) ha aumentato la resistenza alla listeriosi dei topi e dei conigli quando effettuata per 15 giorni prima dell'infezione (49, 50). Tuttavia, la somministrazione dell'estratto contemporaneamente all'inoculo del batterio ha aumentato la gravità dell'infezione (49). La somministrazione intragastrica dello stesso estratto per 15 giorni (1 ml al giorno) ha stimolato nelle cavie e nei topi una risposta immunitaria specifica contro i virus (51). Una frazione polisaccaridica delle radici (0,01 mg/ml) ha aumentato *in vitro* le attività delle cellule LAK (lymphokine-activated killer) e l'attività delle cellule LAK stimulate dall'interleuchina-2 (52). Un estratto delle radici con etanolo al 95% (1 ml al giorno) ha aumentato *in vitro* del 30-45% la fagocitosi di *Candida albicans* da parte dei granulociti e monociti umani (53). La somministrazione intraperitoneale di una frazione polisaccaridica isolata da un estratto acquoso delle radici (10 mg/kg di peso corporeo) ha esercitato nel topo un'attività immunostimolante, come dimostrato dall'applicazione del test della clearance del carbone colloidale (17). Una frazione polisaccaridica delle radici priva di pirogeni ha stimolato *in vitro* la fagocitosi dei linfociti e le funzioni delle cellule B

dipendenti dalle cellule T, come determinato mediante il saggio della stimolazione delle cellule formanti placche e la produzione di anticorpi contro l'albumina sierica bovina. La somministrazione intraperitoneale ai topi della stessa frazione polisaccaridica (100 mg/kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni) ha significativamente aumentato la conta delle cellule formanti placche, i livelli degli anticorpi anti-albumina sierica bovina e l'attività fagocitica dei linfociti (54). La somministrazione intraperitoneale di una frazione polisaccaridica isolata da un estratto acquoso delle radici (125 mg/kg di peso corporeo) ha marcatamente aumentato nei topi il livello dell'IgA anti-albumina sierica bovina e delle immunoglobuline totali anti-albumina sierica bovina, ma non delle IgA totali (55).

Inibizione dell'aggregazione piastrinica

Un estratto delle radici con metanolo al 100% ha inibito *in vitro* l'aggregazione delle piastrine indotta con ADP in campioni di sangue di ratto e di sangue umano (56).

Farmacologia clinica

Attività adattogena/antistress

Durante gli anni 1960 e 1970 sono stati condotti in Russia numerosi studi clinici disegnati con lo scopo di valutare gli effetti adattogeni di *Radix Eleutherococci* (analizzati nella rassegna di Farnsworth *et Al.*, 1985 [4]). In 35 studi clinici non controllati, che hanno coinvolto oltre 2100 soggetti sani (4-1000 per studio), la somministrazione orale di un estratto delle radici con etanolo al 33% (2,0-20,0 ml al giorno fino a 60 giorni) ha migliorato la capacità di lavoro fisico e mentale in situazioni di stress e ha diminuito i disturbi mentali e l'incidenza delle malattie (4, 30).

In altri 35 studi clinici non controllati, sono stati valutati in 2200 pazienti (5-1200 per studio) affetti da varie malattie, come arteriosclerosi, pielonefrite acuta, diabete, ipertensione, ipotensione, bronchite cronica e affezioni cardiache reumatiche, gli effetti di un estratto delle radici con etanolo al 33%. I pazienti hanno ricevuto oralmente 0,5-6,0 ml di estratto 1-3 volte al giorno fino ad 8 cicli di 85 giorni ciascuno separati da 2-3 settimane senza trattamento. I risultati sono stati complessivamente positivi: per esempio, la pressione sanguigna è stata normalizzata, i livelli sierici della protrombina e del colesterolo sono diminuiti e lo stato generale di benessere e la performance fisica sono migliorati (4). Deve essere tuttavia notato che questi studi mancano di una buona metodologia (per esempio, hanno usato solo un numero limitato di pazienti, non hanno avuto gruppi di controllo e la randomizzazione e non sono stati condotti in doppio cieco).

Uno studio in cieco singolo contro placebo che ha coinvolto sei giocatori di baseball ha valutato gli effetti di un estratto delle radici con etanolo al 33% sulla capacità massima di lavoro. Per 3 giorni consecutivi prima del trattamento, gli atleti sono stati sottoposti a tre sedute di massimo sforzo con l'impiego di una ciclette ergometrica, mentre altre due sedute sono state eseguite dopo un trattamento per 8 giorni con due dosi orali giornaliere di 2 ml dell'estratto (corrispondenti a 0,53 mg di siringina (eleuterosside B) e 0,12 mg di siringoresinol-4,4'-O- β -D-diglucoside

(identificato come eleuteroside D)) oppure con il placebo. Dopo ogni sessione sono stati misurati l'assorbimento massimo di ossigeno, il ritmo inspiratorio, il tempo totale di lavoro e il tempo allo sfinimento. È stato notato nei soggetti trattati con l'estratto un significativo aumento di tutti e quattro i parametri ($P < 0,01$), incluso un incremento del 23,3% del tempo totale di lavoro rispetto ad un aumento solo del 7,5% dopo il trattamento con il placebo (18). Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha misurato l'effetto di un estratto etanolic delle radici (standardizzato allo 0,2% p/v di siringina) sul sistema immunitario mediante un metodo multiparametrico di citometria di flusso che, al fine di determinare lo stato immunitario cellulare, impiegava anticorpi monoclonali diretti contro specifici markers della superficie di subsets di linfociti umani. Trentasei volontari sani sono stati trattati oralmente per 4 settimane e per tre volte al giorno con 10 ml dell'estratto o con il placebo. I soggetti trattati con l'estratto hanno avuto un significativo aumento del numero totale delle cellule immunocompetenti ($P < 0,0001$), inclusi i linfociti (prevalentemente cellule T, cellule T helper/inducer e cellule natural killer). È stato osservato anche un significativo aumento delle cellule T attivate ($P < 0,01$) (19). Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha esaminato l'effetto della droga grezza sulla capacità di sforzo submassima e massima. Venti corridori molto allenati sulla distanza hanno ricevuto per 8 giorni una dose giornaliera di un estratto delle radici con etanolo al 30-34% (3,4 ml) o il placebo; nel corso di questo periodo, i corridori hanno effettuato sul treadmill cinque prove di 10 minuti e a oltranza. Durante i due tests sono stati misurati il ritmo cardiaco, il consumo di ossigeno, il volume espirato per minuto, l'equivalente ventilatorio dell'ossigeno, il ritmo di scambio respiratorio e il grado di percezione dello sforzo. In campioni di sangue sono stati analizzati i livelli sierici di lattato. Nessuna differenza significativa in nessuno dei parametri misurati è stata osservata fra il gruppo dei trattati e quello di controllo (57). Uno studio randomizzato, crossover e contro placebo condotto in 30 volontari sani ha confrontato gli effetti di *Radix Eleutherococci*, *Panax ginseng* e placebo sull'assorbimento massimo dell'ossigeno usando una ciclette ergometrica. Dopo 6 settimane di trattamento, l'assorbimento massimo dell'ossigeno è aumentato significativamente solo nei soggetti che hanno ricevuto *P. ginseng* (58). Uno studio di confronto ha valutato la capacità di tinture di *Radix Eleutherococci* e di *Leuzea carthamoides* (contenenti rispettivamente eleuterosidi e ecdisoni) di diminuire la coagulazione del sangue e l'attività dei fattori di coagulazione in atleti molto allenati. Gli atleti trattati per 20 giorni con la tintura di *Radix Eleutherococci* hanno mostrato una diminuzione nella capacità di coagulazione del sangue e dell'attività dei fattori di coagulazione indotte dall'allenamento intensivo (59).

Controindicazioni

Radix Eleutherococci non deve essere impiegata durante la gravidanza o l'allattamento o nei pazienti con una pressione superiore a 189/90 mmHg (24/12 kPa) (4). *Radix Eleutherococci* è anche controindicata nei casi di allergia nota alle piante della famiglia delle Araliaceae.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Si trova descritto un caso di aumento dei livelli sierici della digossina a seguito della somministrazione contemporanea di questo farmaco e di Radix Eleutherococci (60). Tuttavia, non era stata effettuata l'identificazione come *Eleutherococcus senticosus* della droga impiegata ed è possibile che essa fosse *Periploca sepium*, che contiene glicosidi cardioattivi (9, 10).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Non è stata osservata carcinogenicità nei ratti (61). Non è stata osservata attività mutagena nel test di Ames condotto sui ceppi TA100 e TA98 di *S. typhimurium*, nel test del micronucleo del midollo osseo di topo o *in vivo* nei ratti (61). Effetti desmutagenici sono stati osservati in *Drosophila* (62, 63).

Gravidanza: effetti teratogeni

Non sono stati osservati effetti teratogeni nei neonati di ratte cui erano stati somministrati per via intragastrica giornalmente e per 16 giorni eleuterosidi totali (10 mg/kg di peso corporeo) o in ratte gravide trattate con 13,5 ml di peso corporeo al giorno durante 6-15 giorni di gestazione di un estratto fluido di Radix Eleutherococci (64, 65). Non è stato osservato alcun effetto teratogeno nei neonati di pecora o di visone quando un estratto etanolic delle radici è stato aggiunto alla dieta (4) (vedi anche Controindicazioni).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerperio

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'uso pediatrico. Di conseguenza, Radix Eleutherococci non deve essere impiegata nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

In uno studio clinico condotto in 64 pazienti affetti da aterosclerosi, che erano stati trattati con 4,6-6,0 ml/die per 6-8 cicli (durata 25-35 giorni) di un estratto della droga con etanolo al 33%, sono stati osservati alcuni casi di insonnia, aritmia (inclusa tachicardia), extrasistoli e ipertonia. In un altro studio che ha coin-

volto 55 pazienti con lesioni cardiache reumatiche, due pazienti hanno avuto ipertensione, dolore cardiaco e palpitazioni ed emicrania pressoria dopo aver ricevuto per 28 giorni 3 ml al giorno di un estratto delle radici con etanolo al 33% (67). Casi di insonnia sono stati osservati anche in ulteriori studi clinici (4). Si trova descritto un caso di androgenizzazione neonatale che è stato tentativamente associato all'uso di compresse contenenti *Radix Eleutherococci* durante la gravidanza (68, 69). Tuttavia, l'analisi del materiale impiegato nella preparazione delle compresse ha rivelato trattarsi probabilmente di *Periploca sepium* (70). Inoltre, la somministrazione intragastrica ai ratti sia di *Radix Eleutherococcus* che di *P. sepium* (1,5 g/kg di peso corporeo) non ha dimostrato alcun potenziale androgenizzante, indicando che il caso sopra descritto non era probabilmente dovuto alla sostanza vegetale ingerita (71).

Forme di dosaggio

Droga polverizzata o estratti in capsule o compresse, té, sciroppi, estratti fluidi (63). Conservare in recipienti ben chiusi e al riparo dalla luce (3).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 2-3 g di droga polverizzata o preparazioni equivalenti (20).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*. Vol. 1. (English ed.). Beijing, Chemical Industry Press, 1997.
3. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
4. Farnsworth NR et al. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*): current status as an adaptogen. IN: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. *Economic and medicinal plant research*. Vol.1. London, Academic Press, 1985:217-284.
5. Steinegger E, Häsel R. *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie*. 4.Auflage. Berlin, Springer-Verlag, 1988.
6. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
8. Collisson RJ. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.) *British Journal of Phytotherapy*, 1991, 2:61-71.
9. Awang D. Eleuthero. *Canadian Pharmaceutical Journal*, 1996, 129:52-54.
10. Awang D. Siberian ginseng toxicity may be a case of mistaken identity. *Canadian Medical Association Journal*, 1996, 155:1237.
11. Bladt S, Wagner H, Woo WS. Taiga-Wurzel. DC- und HPLC-Analyse von *Eleutherococcus*-bzw. *Acanthopanax*-Extrakten und diese enthaltenden Phytopräparaten. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1990, 130:1499-1508.

12. Slacanin I et al. The isolation of *Eleutherococcus senticosus* constituents by centrifugal partition chromatography and their quantitative determination by high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*, 1991, 2:137-142.
13. Yat Y et al. An improved extraction procedure for the rapid quantitative HPCL estimation of the main eleutherosides in *Eleutherococcus senticosus*. *Phytochemical Analysis*, 1998, 9:291-295.
- 14.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997, (document WHO/FSF/FOS/97.7)
17. Wagner H et al. Immunstimulierend wirkende Polysaccharide (Heteroglykane) aus höheren Pflanzen, *Arzneimittel-Forschung*, 1984, 345:659-661.
18. Asano K et al. Effect of *Eleutherococcus senticosus* extracts on human physical working capacity. *Planta medica*, 1986, 4:175-177.
19. Bohn B et al. Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunomodulatory agent. *Arzneimittel-Forschung*, 1987, 37:1193-1196.
20. Blumenthal M et al., eds. *The complete German commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
21. Brekhman II, Dardymov JV. Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and *Eleutherococcus*. *Lloydia*. 1969, 31:46-51.
22. Kirillov OI. Opyt farmakologicheskoy reguljacii stressa. Vladivostok, 1996:106.
23. Brekhman II, Kirillov OI. Effect of *Eleutherococcus* on alarm-phase of stress. *Life Sciences*. 1969, 8:113-121.
24. Monakhov BV. Influence of the liquid extract from the roots of *Eleutherococcus senticosus* Maxim. On toxicity and antitumor activity of cylophosphahn. *Voprosy Onkologii*, 1965, 11:60-63.
25. Monakhov BV. The effect of *Eleutherococcus senticosus* on the therapeutic activity of cyclophosphan, ethymidine or benzo-tepa. *Voprosy Onkologii*, 1967, 13:94-97.
26. Nishiyama N et al. Effect of *Eleutherococcus senticosus* and its components on sex- and learning behaviour and tyrosine hydroxylase activities of adrenal gland and hypothalamic regions in chronic stressed mice. *Shoyakugaku Zasshi*, 1985, 39:238-242.
27. Singh N et al. antistress activity in a muramyl dipeptide. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1990, 28:686-687.
28. Stukov AN. The influence of *Eleutherococcus* on the leukemogenic activity of indole. *Voprosy Onkologii*, 1967, 13:94-95.
29. Takasugi M et al. Effect of *Eleutherococcus senticosus* and its componens on rectal temperature, body and grip tones, motor coordination, and exploratory and spontaneous movements in acute stressed mice. *Shoyakugaku Zasshi*, 1985, 39:232-237.
30. Halstead BW, Hood LL. *Eleutherococcus senticosus*, Siberian ginseng: an introduction to the concept of adaptogenic medicine. Long Beach, CA, Oriental Healing Arts Institute, 1984.
31. Kolla VF, Ovodenko IA. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1966, 7:33.
32. Golotkin GF, Bojko SN. On the treatment of arteriosclerosis with *Eleutherococcus*. In: Brekham II, ed. *Eleutherococcus and other adaptogens among the Far Eastern Plants*. Vladivostok, Far Eastern Publishing House, 1966:213-220.
33. Bezdetko GN. The prophylactic and curative effects of *Eleutherococcus* on the course of alloxan-induced diabetes. In: Brekham II, ed. *Eleutherococcus and other adaptogens among the Far Eastern Plants*. Vladivostok, Far Eastern Publishing House, 1966.
34. Medon PJ et al. Hypoglycemic effect and toxicity of *Eleutherococcus senticosus* following acute and chronic administration in mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1981, 2:281.

35. Brekhman II. *Eleutherococcus*, 1st ed. Leningrad, Nauka Publishing House, 1968.
36. Abramova ZI et al. Stimulation of catecholamine and serotonin circulation caused by *Eleutherococcus* and dibazole. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1972, 11:106-108.
37. Russin IY. Resistance of animals to unfavourable effects increased by *Eleutherococcus*. In: *Proceedings of the Symposium on Eleutherococcus and ginseng*. Vladivostok, The Academy of Sciences, 1962.
38. Nishibe S et al. Phenolic compounds from the stem bark of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effect in chronic swimming stressed rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990, 38:1763-1765.
39. Fujikawa T et al. Protective effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS from Hokkaido and its components on gastric ulcer in restrained cold-water-stressed rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 19:1227-1230.
40. Winterhoff H et al. Effects of *Eleutherococcus senticosus* on the pituitary-adrenal system of rats. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, 1993, 3:95-98.
41. Brekham II, Dardymov JV. *Eleutherococcus*. *Sbornik Rabot Instituta Tsitologii Akademii Nauk USSR*, 1971, 14:82.
42. Bedzteko GN et al. *Voprosy Meditsinskoi Khimii*, 1973, 19:245.
43. Sugimura H et al. Effects of *Eleutherococcus* oxidative enzyme activity in skeletal muscle, superoxide dismutase activity and lipid peroxidation in mice. *Japanese Journal of Fitness and Sports Medicine*, 1992, 41:304-312.
44. Sugimura H et al. Effects of aqueous extracts from *Eleutherococcus* on the oxidative enzyme activities in mouse skeletal muscle. *Annual Proceedings of the Gifu Pharmaceutical University*, 1989, 38:38-48.
45. Medon PJ et al. Effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts on hexorbital metabolism in vivo and in vitro. *Journal of Ethnopharmacology*, 1984, 10:235-241.
46. Dardymov IV, Kirillov OI. Differences in weight of some internal organs of immature rats given. *Eleutherococcus* and testosterone at dosages causing the same gain in weight of the animals. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1966, 7:43-47.
47. Dardymov IV. Gonadotropic effect of *Eleutherococcus* glycosides, *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1972, 11:60-65.
48. Pearce PT et al. *Panax ginseng* of *Eleutherococcus senticosus* extracts-in vitro studies on binding to steroid receptors. *Endocrinologia Japonica*, 1982, 29:567-573.
49. Cherkashin GV. The effect of an extract *Eleutherococcus senticosus* and a preparation of roseroot sedium (rhodosine) on the severity of experimental listeriosis. *Central Nervous System Stimulants*, 1996:91-96.
50. Cherkashin GV. The effects of *Eleutherococcus* and rhodosine preparations on the resistance of animals to experimental listeriosis. *Izvestiya Sibiskogo Otdeleniya Akademii Nauk USSR, Seriya Biologo Meditsinskikh Nauk*, 1968, 1:116.
51. Federov Yu et al. Effect on some stimulants of plant origin on the development of antibodies and immunomorphological reactions during acarid-borne encephalitis. *Central Nervous System Stimulants*, 1996:99-105.
52. Cao GW et al. Influence of four kinds of polysaccharides on the induction of lymphokine-activated killer cells in vivo. *Journal of the Medical College of PLA*, 1993, 8:5-11.
53. Wildfeuer A et al. Study of the influence of phytopreparations on the cellular function of body defence. *Arzneimittel-Forschung*, 1994, 44:361-366.
54. Shen ML et al. Immunopharmacological effects of polysaccharides from *Acanthopanax senticosus* on experimental animals. *International Journal of Immunopharmacology*, 1991, 13:549-554.

55. Zhu C et al. Effect of polysaccharide from *Acanthopanax senticosus* on mouse serum type-specific antibodies. *Yao Hsueh T'ung Pao*, 1982, 17:178-180.
56. Yun-Choi HS, Kim JH, Lee JR. Potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources, III. *Journal of Natural Products*, 1987, 50:1059-1064.
57. Dowling EA et al. Effect of *Eleutherococcus senticosus* on submaximal and maximal exercise performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise.*, 1995, 28:482-489.
58. McNaughton L et al. A comparison of Chinese and Russian ginseng as ergogenic aids to improve various facets of physical fitness. *International Clinical Nutrition Reviews*, 1989, 9:32-35.
59. Azizov AP. Effects of *Eleutherococcus*, elton, leuzea, and leveton on the blood coagulation system during training in athletes. *Eksperimentalnaia I Klinicheskaia Farmakologija*, 1997, 60:58-60.
60. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *Canadian Medical Association Journal*, 1996, 155:293-295.
61. Hirose T et al. Mutagenicity and subacute toxicity of *Acanthopanax senticosus* extracts in rats. *Journal of the Food Hygiene Society of Japan*, 1986, 27:380-386.
62. Sakharova TA et al. The effect of *Eleutherococcus*, extract on the induction of recessive lethal mutations by cyclophosphane and N-nitrosomorpholine in *Drosophila*. *Khimiko Farmatsevticheskii Zhurnal*, 1985, 19:539-540.
63. Sonnenborn U, Hänsel R. *Eleutherococcus senticosus*. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. 2. Berlin, Springer-Verlag, 1993:159-169.
64. Curtze A. Die Arzneipflanze. *Eleutherococcus senticosus* Maxim. In der Bundesrepublik Deutschland, *Der Kassenarzt*, 1980, 20:497-503.
65. Dardymov IV et al. Absence of toxicity of *Eleutherococcus* glycosides during administration for two months. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1972, 11:66-69.
66. Golikov AP. Cholesterol synthesis in the small intestine of rabbits and the effect of *Eleutherococcus* during a five-day cholesterol load. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1966, 7:63-65.
67. Mikunis RI et al. The effect of *Eleutherococcus* on some biochemical parameters of the blood in the combined treatment of patients with rheumatic lesions of the heart. *Lekarstvennye Sredstva Dal'nego Vostoka*, 1966, 7:227-230.
68. Koren G et al. Maternal ginseng use associated with neonatal androgenization. *Journal of the American Medical Association.*, 1990, 264:1866.
69. Koren G et al. Maternal ginseng use and neonatal androgenization. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 265:1828.
70. Awang D. Maternal use of ginseng and neonatal androgenization. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 264:2865.
71. Waller DP et al. Lack of androgenicity of Siberian ginseng. *Journal of the American Medical Association*, 1991, 265:1826.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Aethereoleum Eucalypti

Definizione

Aethereoleum Eucalypti è l'olio essenziale ottenuto per distillazione in corrente di vapore e successiva rettificazione delle foglie dei rami o dei rametti terminali di *Eucalyptus globulus* Labill (Myrtaceae) o di altre specie di *Eucalyptus* ricche di cineolo (1-3).

Sinonimi

Eucalyptus cordata Miq., *E. diversifolia* Miq., *E. gigantea* Dehnh., *E. glauca* D.C., *E. globulus* St. Lag., *E. pulverulenta* Link (4).

Alcuni nomi comuni

Aceite de eucalipto, esencia, esencia de eucalipto, essence d'eucalyptus rectifiée, eucalipto essenza, eucalyptus oil, eucalyptus olie, Eucalyptusöl, huile essentielle d'eucalyptus, klei de eucalipt, minyak ekaliptus, oleo de eucalipto, Oleum eucalypti, tinh dầu Bach dan (1-7).

Areale di diffusione

Indigeno dell'Australia, viene coltivato nelle regioni subtropicali della terra, comprese l'Africa, il Sud America (p.e., Argentina, Brasile e Paraguay) e l'Asia (p.e., Cina, India e Indonesia), l'Europa meridionale e negli Stati Uniti d'America (4, 7-11).

Descrizione

Un grande albero a corteccia liscia, di colore molto chiaro o grigio cenere, alto fino a 3-20 m. Rametti quadrangolari, glauchi. Foglie degli alberi giovani e prime foglie dei rami giovani opposte, sessili, ovali-oblunghe, a base cordata, glauco-farinose; foglie più vecchie pendule, sparse, lanceolato-falcate, lunghe fino a 30 cm. Fiori con peduncoli molto corti, per lo più in ombrelle, talvolta in gruppi di 2-3. Tubo calicino doppio: tubo esterno facilmente caduco, liscio, tubo interno semipersistente e verrucoso. Stami lunghi circa 1,5 cm; frutto turbinato, angoloso, 2,0-2,5 cm di diametro (12, 13).

Materiale utilizzato: olio essenziale

Aspetto generale

Liquido incolore o giallo chiaro che inscurisce leggermente se conservato a lungo (1, 2).

Proprietà organolettiche

Odore aromatico, canforato; sapore pungente, canforato, seguito da una sensazione di freddo (1-3).

Esame microscopico

Non effettuabile

Droga in polvere

Descrizione non pertinente.

Tests di identificazione

Cromatografia su strato sottile e gas cromatografia (1-3).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Chimica

Indice di rifrazione: 1,458-1,470 (1-3); peso specifico: 0,906-0,925 (2); rotazione ottica: 0° a +10° (2); solubilità in etanolo: solubile in 5 volumi di etanolo al 70% (2, 5). Sono disponibili metodi per determinare la presenza di aldeidi e fellandrene (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (15) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14) e sui residui dei pesticidi (16).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Tracce di radioattività

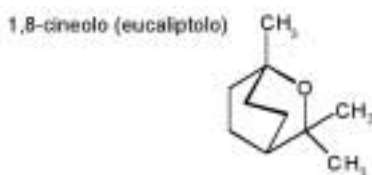
Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Saggi chimici

Contiene non meno del 70% (p/p) di 1,8-cineolo (conosciuto anche come cineolo o eucaliptolo) (1-2). L'analisi quantitativa deve essere eseguita con il metodo descritto per l'1,8-cineolo (1-3).

Principali costituenti chimici

Il principale costituente è l'1,8-cineolo (54-95%). In aggiunta, sono presenti modeste quantità di α -pinene (2,6%), *p*-cimene (2,7%), aromadendrene, cuminaldeide, globulolo e pinocarveolo (11, 13). La struttura dell'1,8-cineolo è mostrata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento sintomatico della tosse e del catarro (17, 18). Come componente di alcuni materiali impiegati per otturare i canali dentari; topicamente, come rubefacente per il trattamento dei reumatismi (18, 19).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della cistite, del diabete, della gastrite, delle malattie renali (non specificate), delle nevralgie, della laringite, della leucorrea, della malaria, delle pustole, della tigna, della sinusite, delle ferite, delle ulcerazioni della pelle, delle uretriti e della vaginiti (4, 6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Aetheroleum Eucalypti ha inibito *in vitro* la crescita di *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* (20-25), ma non di *Bacillus cereus*, *Penicillium cyclopium* o *Aspergillus aegyptiacus* (22, 25). L'iniezione intramuscolare dell'olio essenziale (500 mg/kg di peso corporeo) ha inibito nella cavia la crescita di *Mycobacterium tuberculosis* e ha aumentato l'efficacia della streptomicina e dell'isoniazide (26).

Attività antiinfiammatoria

L'olio essenziale ha inibito *in vitro* la biosintesi delle prostaglandine ad una concentrazione di 37 $\mu\text{mol/l}$ (27).

Effetti sul tratto respiratorio

La somministrazione intragastrica dell'olio essenziale ha aumentato la secrezione del tratto respiratorio (100 mg/kg di peso corporeo) nel gatto, nella cavia (50 mg/kg di peso corporeo) e nel ratto (100 mg/kg di peso corporeo) (28). La somministrazione di dosi non letali dell'olio essenziale ottenuto per distillazione in corrente di vapore a conigli trattati con uretano non ha aumentato l'espulsione dei fluidi del tratto respiratorio (29).

Effetto antitosse

L'effetto antitosse dell'olio essenziale è stato confrontato con quello della codeina in cavie in cui la tosse veniva indotta mediante stimolazione meccanica. L'inalazione dell'olio essenziale (5% emulsionato in soluzione salina normale) ha esercitato un significativo effetto antitosse, pari a 0,68 volte quello esercitato dalla codeina (15 mg/kg di peso corporeo) ($P < 0,05$). Quando l'olio essenziale è stato somministrato per iniezione intraperitoneale (50 mg/kg di peso corporeo), l'effetto antitosse è stato 0,57 volte quello della codeina, seppure ancora significativo ($P < 0,001$) (30).

Farmacologia clinica

Attività decongestionante nasale

Uno studio clinico non controllato ha valutato gli effetti di Aetheroleum Eucalypti come decongestionante nasale in 31 volontari sani. L'inalazione dell'olio essenziale (10 ml) in un tempo di 5 minuti non ha avuto effetto sul flusso dell'aria. Tuttavia, l'olio essenziale ha esercitato un effetto stimolante o sensibilizzante sui recettori nasali del freddo, la maggior parte dei soggetti trattati ha riportato la sensazione di più facile respirazione (31). Uno studio clinico in cieco singolo per gruppi paralleli ha valutato l'efficacia dell'olio essenziale vaporizzato, della canfora, del mentolo o del vapore nel ridurre la congestione nasale di 234 pazienti con infezione acuta del tratto respiratorio. L'olio essenziale è stato significativamente più efficace nel ridurre la congestione nasale solo durante la prima ora dopo il trattamento ($P < 0,02$) (32). In un altro studio clinico condotto in pazienti con raffreddore in fase acuta, non sono state osservate differenze nell'attività decongestionante nasale fra l'olio essenziale in etere di petrolio (1,3%) e il solvente usato come placebo (32).

Attività analgesica

Uno studio randomizzato in doppio cieco, crossover contro placebo, ha valutato un prodotto di combinazione di olio essenziale (olio di eucalipto) e di Aetheroleum Menthae Piperithae (olio di menta) nella cura dell'emicrania in 32 pazienti. Sono state impiegate cinque diverse preparazioni (tutte in etanolo al

90% fino a un peso finale di 100 g): 10 g di olio di menta e 5 g di olio di eucalipto; 10 g di olio di menta e tracce di olio di eucalipto; tracce di olio di menta e 5 g di olio di eucalipto; tracce di olio di menta e di olio di eucalipto; placebo. Le preparazioni e il placebo sono stati applicati topicamente su ampie porzioni della fronte e delle tempie e gli effetti sono stati misurati sulla base di parametri neurofisiologici, psicologici e algesimetrici sperimentali. Tutte le preparazioni hanno migliorato la performance cognitiva e hanno provocato un rilassamento dei muscoli e mentale rispetto al placebo, ma non hanno avuto effetti sulla sensibilità all'emicrania (33).

Controindicazioni

Le preparazioni di *Aethereoleum Eucalypti* non devono essere somministrate internamente ai bambini (34) o ai pazienti con infiammazioni del tratto gastrointestinale, con calcoli biliari o con scarsa funzionalità epatica (4, 17, 34). *Aethereoleum Eucalypti* non deve essere impiegato internamente durante la gravidanza (35). Vedi Precauzioni.

Avvertenze

Le preparazioni di *Aethereoleum Eucalypti* non devono essere applicate sul viso dei neonati e dei piccoli bambini, specialmente attorno al naso (17). Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Precauzioni

Generali

I veicoli oleosi utilizzati per l'olio essenziale sono inadatti per l'uso come spray nasali perché inibiscono i movimenti ciliari e possono causare polmonite lipidica (19).

Interazioni con altri farmaci

Nonostante non siano rinvenibili dati pubblicati, alcuni studi nell'animale indicano come possibile che l'olio essenziale possa indurre gli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Di conseguenza, possono risultare diminuiti gli effetti di altri farmaci assunti concomitantemente. (17, 36).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

L'olio essenziale è risultato essere un debole promotore della formazione di papillomi indotti nei topi dal 9,10-dimetil-12-benzantracene. Tuttavia, lo sviluppo di tumori nei topi dopo somministrazione intragastrica di 8 o 32 mg di 1,8-cineolo per kg di peso corporeo è risultato simile a quello verificatosi nei topi di controllo trattati con il veicolo (37).

Gravidanza: effetti teratogeni

L'olio essenziale non è risultato teratogeno quando somministrato giornalmente sottocute (135 mg/kg di peso corporeo) a topine gravide nei giorni 6-15 di gestazione (38).

Gravidanza: effetti non teratogeni

È stato riportato che l'eucaliptolo (500 mg/kg di peso corporeo, somministrati sottocute) supera la placenta dei roditori e raggiunge nel sangue fetale concentrazioni che sono sufficienti per stimolare l'attività degli enzimi epatici (39). Di conseguenza, Aethereoleum Eucalypti non deve essere assunto internamente durante la gravidanza (35).

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni e Avvertenze.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'impiego nelle puerpere. Di conseguenza, Aetheroleum Eucalypti non deve essere usato durante l'allattamento senza supervisione del medico.

Reazioni avverse

Le applicazioni topiche di Aetheroleum Eucalypti non sono generalmente irritanti, sensibilizzanti e fototossiche (40). Tuttavia, sono stati riportati un caso di tossicità sistemica in una bambina di 6 anni (41) e svariati casi di orticaria, dermatite da contatto e di irritazione della pelle (42).

Effetti clinici di avvelenamento sono stati osservati fra il 1981 e il 1992 nel 59% di 109 bambini che avevano incidentalmente ingerito l'olio essenziale (2-10 ml) (43, 44). I sintomi, dipendenti dalla dose, comprendevano diminuzione della coscienza (28% dei casi), torpore (25% dei casi) e perdita totale della coscienza (3% dei casi). Gli altri sintomi riportati includevano dolore epigastrico, nausea, vomito, capogiri, debolezza muscolare, miosi, senso di soffocamento, cianosi, delirio e convulsioni (8, 18, 45). Sono state descritte reazioni allergiche dopo l'ingestione di 20 compresse contenenti l'olio essenziale (46).

Sono stati descritti fra il 1889 e il 1992 diciassette decessi a seguito di avvelenamento con l'olio essenziale (36). Una dose piccola come quella di 3,5 ml è risultata fatale (47). Tuttavia, questi dati sono vecchi e la purezza dell'olio impiegato è ignota.

Forme di dosaggio

Olio essenziale in forme farmaceutiche solide, semisolide e liquide (1) e in preparazioni galeniche (17). Conservare in recipienti ben riempiti e ermeticamente chiusi al riparo del calore e dalla luce (1, 2).

Posologia

(Salvo diversamente prescritto)

Uso interno

Dosaggio giornaliero: 0,3-0,6 ml di olio essenziale o preparazioni equivalenti

(17). Capsule: 1 capsula da 100-200 mg 2-5 volte al giorno. Compresse: 1 losanga da 0,2-15 mg da sciogliere lentamente nella bocca ogni 30-60 minuti (32). Gargarismi: 20 ml o soluzioni contenenti 0,91 mg/ml due volte al giorno (32). Inalazioni: 12 gocce/150 ml in acqua bollente (49).

Uso esterno

Dosaggio giornaliero: diverse gocce o 30 ml di olio essenziale in 500 ml in acqua tiepida (15) per applicazione locale mediante frizionamento della pelle; preparazioni liquide o semisolide al 5-20% di olio essenziale; preparazioni idroalcooliche al 5-10%.

Bibliografia

1. *Pharmacopeia of the People's Republic of China* (English ed.). Guangzhou, Guangdong Science and Technology Press, 1997.
2. *European pharmacopeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
3. *The Japanese pharmacopoeia*, 13th ed. (English ed.) Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. *Ekstra Farmakope Indonesia*. Jakarta, Departement Kesehatan, Republik Indonesia, 1974.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
8. *African pharmacopeia. Vol. 1*, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
9. Heyne K. *De nuttige planten van Indonesie*, 3rd ed. Wageningen, H. Veenman & Konen, 1950.
10. Iwu MM, *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
11. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton., FL, CRC Press, 1994.
12. Backer CA, van der Brink B. *Flora of Java. Vol. 2*. Groningen, Netherlands, NVP, Nordhoof, 1965.
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
- 14.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva. World Health Organization, 1998
15. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
17. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
18. Reynolds JEF, Prasad AB. *Martindale, the extra pharmacopeia*, 30th ed. London., Pharmaceutical Press, 1996.
19. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*, 2nd. Ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1996.

20. Benouda A et al. Les propriétés antiseptiques des huiles essentielles in vitro, testées contre des germes pathogènes hospitaliers. *Fitoterapia*, 1988, 59 :115-119.
21. Brantner A, Grein E. Antibacterial activity of plants extracts used externally in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 1994, 44:35-40.
22. El-Keltawi NEM et al. Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. *Herba Polonica*, 1980, 26:245-250.
23. Janssen Am et al. Screening for antibacterial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceutisch Weekblad*, 1986, 8:289-292.
24. Ontengco DC et al. Screening for the antibacterial activity of essential oils from some Philippine plants. *Acta Manilana*, 1995, 43:19-23.
25. Ross SA et al. Antimicrobial activity of some Egyptian plants. *Fitoterapia*, 1980, 51:201-205.
26. Kufferath F, Mundualdo GM. The activity of some preparations containing essential oils in tuberculosis. *Fitoterapia*, 1954, 25: 483-485.
27. Wagner H et al. In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds. *Planta Medica*, 1986, 3:184-187.
28. Boyd EM, Pearson GL. On the expectorant action of volatile oils. *American Journal of Medical Science*, 1946, 211:602-610.
29. Boyd EM, Sheppard EP. The effect of steam inhalation of volatile oils on the output and composition of respiratory tract fluid. *Journal of Pharmaceutical and Experimental Practice*, 1968, 163:250-256.
30. Misawa M, Kizawa M. Antitussive effects of several volatile oils especially of cedar leaf oil in guinea pigs. *Pharmacometrics*, 1990, 39:81-87.
31. Burrows A et al. The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation. *Acta Otolaryngology*, 1983, 96:157-161.
32. Food and Drug Administration. Over-the-counter drugs. Final monograph for OTC nasal decongestant drug products. *Federal Register*, 1994, 41:38408-38409.
33. Göbel H et al. Essential plant oils and headache mechanism. *Phytomedicine*, 1995, 2:93-102.
34. Eucalyptol preparation (paediatric)-suspended. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 1994, 10:2.
35. Newell CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines: a guide for healthcare professionals*. London, Pharmaceuticals Press, 1996.
36. Corrigan D., *Eucalyptus* species. In: DeSmet PAGM et al., eds. *Adverse reactions of herbal drugs*. Berlin, Springer-Verlag, 1992:125-133.
37. Roe FCJ, Field WEH. Chronic toxicity of essential oils and certain other products of natural origin. *Food, Cosmetics and Toxicology*, 1965, 3:311-342.
38. Pages N et al. Les huiles essentielles et leurs propriétés tératogènes potentielles : exemple de l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus*, étude préliminaire chez la souris. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1990, 24 :21-26.
39. Jori A, Briatico G. Effects of eucalyptol on microcosmal enzyme activity of foetal and newborn rats. *Biochemical Pharmacology*. 1973, 22:543-544.
40. Opdyke DLJ. Eucalyptus oil . *Food, Cosmetics and Toxicology*, 1975, 13:107-108.
41. Darben T et al. Topical eucalyptus oil poisoning. *Australas Journal of Dermatology*, 1998, 39:265-267.
42. Mitchell J, Rook A. *Botanical dermatology*. Vancouver, Greengrass, 1979.
43. Tibballs J. Clinical effects and management of eucalyptus oil ingestion in infants and young children. *Medical Journal of Australia*, 1995, 163:177-180.

44. Day LM et al. Eucalyptus oil poisoning among young children: mechanisms of access and potential for prevention. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 1997, 21:297-301.
45. Hindle RC. Eucalyptus oil ingestion. *New Zealand Medical Journal*, 1994, 107:185.
46. Oppenheim M. Exanthema produced by eucalyptus cough drops. *Zentralblatt Biochemie und Biophysik.*, 1912, 13:128.
47. MacPherson J. The toxicology of eucalyptus oil. *Medical Journal of Australia*, 1925, 2:108-110.
48. *ESCOP Monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 6. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1999.
48. Van Hellemond J. In: *Fytotherapeutisch Compendium*, 2nd ed. Utrecht, Scheltema & Holkema, 1988:232.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium Eucalypti

Definizione

Folium Eucalypti consiste nelle foglie essiccate di *Eucalyptus globulus* Labill (Myrtaceae) (1-3).

Sinonimi

Eucalyptus cordata Miq., *E. diversifolia* Miq., *E. gigantea* Dehnh., *E. glauca* D.C., *E. globulus* St. Lag., *E. pulverulenta* Link (4).

Alcuni nomi comuni

Alcanfor, arbre à la fièvre, Australian fever tree, bach dan xanh, Blaugummibaum, bluegum tree, caliptus, calipso, daun ekaliptus, eucaliptus, eucalypto, eucalyptus, Eucalyptusblätter, feuilles d'eucalyptus, fevertree, Fieberbaum, Fieberhilbaum, gigante, gommier bleu de Tasmania, gum tree, iron bark tree, kalatus, kaphur, khuynh diep, mtiulaya, nkwu-ishi, oykaliptus, Tasmanian bluegum, yukari (1, 4-8).

Areale di diffusione

Indigeno dell'Australia, viene coltivato nelle regioni subtropicali della terra, compresa l'Africa, il Sud America (p.e., Argentina, Brasile e Paraguay), l'Asia (p.e., Cina, India e Indonesia), l'Europa meridionale e gli Stati Uniti d'America (1, 4, 6, 8-10).

Descrizione

Un grande albero a corteccia liscia, di colore molto chiaro o grigio cenere, alto fino a 3-20 m. Rametti quadrangolari, glauchi. Foglie degli alberi giovani e prime foglie dei rami giovani opposte, sessili, ovali-oblunghe, a base cordata, glauco-farinose; foglie più vecchie pendule, sparse, lanceolato-falcate, lunghe fino a 30 cm. Fiori con peduncoli molto corti, per lo più in ombrelle, talvolta in gruppi di 2-3. Tubo calicino doppio: tubo esterno facilmente caduco, liscio, tubo interno semipersistente e verrucoso. Stami lunghi circa 1,5 cm; frutto turbinato, angoloso, 2,0-2,5 cm di diametro (11, 12).

Parte utilizzata: foglie essiccate

Aspetto generale

Foglia lanceolato-falcata, dorsoventrale, lunga 8-30 cm, larga 2-7 cm; picciolo contorto, fortemente rugoso, di 2-3 cm, raramente 5 cm, di lunghezza; apice, quando presente, acuto od acuminato; base asimmetrica, ottusa o piuttosto tondeggianti, margine irregolare, revoluto; facce ventrale e dorsale verde-grigiastro o verde-giallastro chiaro, coriacee, glauche, glabre, punteggiate di ghiandole, con numerose macchioline brune di sughero; nervatura pennato-reticolata, nervature di primo ordine decorrenti a breve distanza dal margine, dove si anastomizzano e formano una nervatura quasi parallela al margine stesso (1-3, 8).

Proprietà organolettiche

Lieve odore aromatico, canforato; sapore aromatico, pungente e amaro (1, 3, 8).

Esame microscopico

Epidermide superiore ed inferiore composta da cellule chiare, poligonali, con parete esterna spessa e cutinizzata; entrambi i lati hanno stomi infossati. Clorenchima differenziato in due regioni a palizzata: entrambe le regioni composte da 3-4 (solitamente 4) file di cellule in corrispondenza a ciascuna epidermide; in ciascuna regione sono presenti delle grandi ghiandole interne subglobose, rivestite da epitelio secretore e contenenti un olio giallo. Parenchima lacunare, una zona sottile di cellule lasse fra le due regioni della palizzata; le sue cellule contengono aggregati a rosetta di cristalli prismatici monoclinali di ossalato di calcio. Fasci fibrovascolari attraverso il parenchima lacunare; nella nervatura centrale e nel picciolo è presente un arco interrotto di fibre pericicliche debolmente lignificate, subito all'esterno di questi fasci (8).

Droga in polvere

Verde-grigiastro; frammenti di clorenchima con all'interno numerose tasche ghiandolari schizogene, rotte, gialle; cristalli di ossalato di calcio in aggregati a rosetta di prismi monoclinali; frammenti di epidermide con cellule poligonali con la cuticola molto spessa, numerosi stomi anomocitici di più di 80 µm di diametro, frammenti di fibre sclerenchimatiche; frammenti di sughero, tracheidi, vasi e fibre (1, 3, 8).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, analisi microchimica e cromatografia su strato sottile per la determinazione dell'1,8-cineolo (1-3, 8, 13).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Materiali organici estranei

Non più dell'1% di frutti e non più del 2% di rami e di altri materiali estranei(1-3).

Ceneri totali

Non più del 6% (2, 3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dello 0,2% (8).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (15) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14) e sui residui dei pesticidi (16).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Altri tests di purezza

Tests chimici; determinazione delle ceneri solforiche, dei materiali estraibili in acqua e dei materiali estraibili in alcool da eseguire in accordo con le norme nazionali.

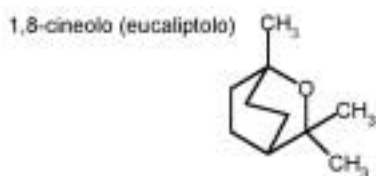
Saggi chimici

Contiene non meno del 2% (v/p) di olio essenziale, consistente in non meno del 70% (p/p) di 1,8-cineolo (noto anche come cineolo o eucaliptolo) (1, 3). È disponibile un metodo cromatografico su strato sottile per la determinazione qualitativa e quantitativa impiegando l'1,8-cineolo come standard di riferimento (3).

Principali costituenti chimici

Le foglie essiccate contengono l'1-8% (v/p) di olio essenziale (le foglie fresche ne contengono lo 0,4-1,6%), il cui maggiore costituente è l'1,8-cineolo (54-95%). In aggiunta, contengono modeste quantità di altri monoterpeni, compresi l' α -pinene

(2,6%), il *p*-cimene (2,7%), l'aromadendrene, la cuminaldeide, il globulolo e il pinocarveolo. La gas cromatografia e la gas cromatografia con spettrometria di massa indicano la presenza nell'olio essenziale di 70 componenti, 48 dei quali sono stati identificati. La concentrazione dell' α -terpeneolo è stata stimata nel 28% (17). Le foglie sono ricche in tannini ed ellagitannini e contengono anche il 2-4% di terpineni (derivati dell'acido ursolico), una serie di derivati sesquiterpenici coniugati con il floroglucinolo (macrocarpali B, C, D, E, H, I e J) e flavonoidi (rutina, quercetina, quercitrina e iperoside) (5, 7, 10, 12, 17-19). La struttura del principale monoterpene, l'1,8-cineolo, è mostrata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale

Come espettorante per il trattamento sintomatico delle moderate infiammazioni del tratto respiratorio e della bronchite (20). Anche per il trattamento sintomatico dell'asma, della febbre e dell'infiammazione della faringe (1).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della cistite, del diabete, della gastrite, delle malattie renali (non specificate), della laringite, della leucorrea, della malaria, delle pustole, della tigna, delle ferite, delle ulcerazioni della pelle, dell'uretrite e della vaginite (5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antibatterica e antifungina

Un'estratto idroetanolico di *Folium Eucalypti* ha inibito *in vitro* la crescita di *Staphylococcus aureus* alla concentrazione di 25 $\mu\text{g/ml}$ (21). Un estratto acquoso delle foglie ha inibito la crescita *in vitro* di *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ed *Enterococcus faecalis* (MIC 0,07-1,30 mg/ml) (22). Un estratto metanolico delle foglie ha inibito *in vitro* la crescita di *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* (MIC 1,25-10,0

mg/ml (23). Un estratto fluido delle foglie ha inibito la crescita *in vitro* di *Mycobacterium tuberculosis* (MIC 6,25 mg/ml) (24). Un estratto idrometanolico delle foglie ha inibito la crescita *in vitro* di *Candida albicans* (25).

Attività antivirale

Un estratto acquoso ha inibito *in vitro* la replicazione del virus dell'influenza di tipo A2 (Mannheim 57), del virus vaccino e di Herpes simplex di tipo 2 ad una concentrazione dello 0,1% (26).

Attività antimalarica

La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto esanico delle foglie (100 mg/kg di peso corporeo) non ha inibito la crescita di *Plasmodium berghei* (27). Inoltre, la somministrazione per sonda gastrica ai polli di un estratto acquoso (3,48 mg/kg di peso corporeo) o cloroformico (624 mg/kg di peso corporeo) delle foglie non ha inibito la crescita di *P. gallinaceum* (28). Un estratto idroetanolico delle foglie ha inibito la crescita *in vitro* di *P. falciparum* ad una concentrazione di 75 µg/ml (21).

Attività antidiabetica

Un estratto acquoso delle foglie ha soppresso l'iperglicemia indotta nei topi dalla streptozotocina quando è stato incluso nella dieta (6,25%) e nell'acqua da bere (0,25%). Lo stesso estratto non ha stimolato la produzione di insulina da parte del pancreas (29). Tuttavia, la somministrazione intragastrica di estratti acquosi o etanoliche delle foglie ad una dose di 1 g/kg di peso corporeo non ha soppresso l'iperglicemia indotta dall'allossana nei topi e nei conigli (30, 31).

Farmacologia clinica

Nessun dato.

Controindicazioni

Le preparazioni di Folium Eucalypti non devono essere somministrate internamente ai bambini o ai pazienti affetti da infiammazioni del tratto gastrointestinale, calcoli della vescica o con deficit epatico (4, 20).

Avvertenze

Le preparazioni di Folium Eucalypti non devono essere applicate topicamente sul viso dei lattanti e dei bambini piccoli, specialmente attorno al naso (20). Conservare fuori dalla portata dei bambini.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Nonostante non siano rinvenibili dati pubblicati, alcuni studi nell'animale indicano come possibile che l'olio essenziale possa indurre gli enzimi epatici coin-

volti nel metabolismo dei farmaci. Di conseguenza, possono risultare diminuiti gli effetti di altri farmaci assunti concomitantemente (20, 32).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Una tintura delle foglie non è risultata mutagena nel test di Ames eseguito sui ceppi TA100 e TA98 di *S. typhimurium* (33).

Gravidanza: effetti teratogeni

L'olio essenziale non è risultato teratogeno quando somministrato giornalmente sottocute (135 mg/kg di peso corporeo) a topine gravide nei giorni 6-15 di gestazione (34).

Gravidanza: effetti non teratogeni

È stato riportato che l'eucaliptolo (500 mg/kg di peso corporeo, somministrati sottocute) supera la placenta dei roditori e raggiunge nel sangue fetale concentrazioni che sono sufficienti per stimolare l'attività degli enzimi epatici (35). Di conseguenza, *Folium Eucalypti* non deve essere somministrata durante la gravidanza senza la supervisione del medico.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni e Avvertenze.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'uso nelle puerpere. Di conseguenza, *Folium Eucalypti* non deve essere impiegata durante l'allattamento senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

L'eccessiva ingestione di *Folium Eucalypti* può provocare nausea, vomito e diarrea (20). Sono stati segnalati diversi casi di orticaria, dermatite da contatto e irritazione della pelle a seguito di dosi terapeutiche (36).

Forme di dosaggio

Droga (1, 20). Conservare in recipienti ermeticamente chiusi e impermeabili alla luce (3).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 4-6 g di droga o preparazioni equivalenti (20). Infuso: versare 150 ml di acqua bollente su un mezzo cucchiaino da té delle foglie, lasciare riposare per 10 minuti e quindi rimuovere le foglie con un colino (10, 20). Bere lentamente una tazza (240 ml) di infuso fresco tre volte al giorno. I vapori dell'infuso bollente devono essere ispirati a fondo (10).

Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*, Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific, Technical & Research Commission, 1985.
2. *British herbal pharmacopoeia*, London, British Herbal Medicine Association, 1996.
3. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000, Strasbourg, Council of Europe, 1999.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*. 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 14, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Iwu MM. *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
7. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines a guide for health-care professionals*. London, The Pharmaceutical Press, 1996.
8. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
9. Heyne K. *De nutige planten van Indonesie*, 3rd ed. Wageningen, H.Veenman & Konen, 1950.
10. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
11. Backer CA, van den Brink B. *Flora of Java. Vol.2*. Groningen, Netherlands, NVP, Noordhof, 1965.
12. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
13. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1996.
- 14.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
17. Zhao ZD et al. Gas chromatography of residue from fractional distillation of *Eucalyptus globulus* leaf oil. *Linchan Huaxue Yu Gongye*, 1997, 17:37-40.
18. Nishizawa M et al. Macrocarpals : HIV-Rtase inhibitors of *Eucalyptus globulus*. *Tetrahedron Letters*, 1992, 33:2983-2986.
19. Osawa K et al. Macrocarpals H, I and J from the leaves of *Eucalyptus globules*. *Journal of Natural Products*, 1996, 59:823-827.
20. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
21. Aswal BS et al. Screening of Indian plants for biological activity. Part X. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1984, 22: 312-322.
22. Brantner A, Grein E. Antibacterial activity of plant extracts used externally in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 1984, 22:312-322.
23. Navarro V et al. Antimicrobial evaluation of some plants used in Mexican traditional medicine for treatment of infectious diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 1996, 53:143-147.
24. Fitzpatrick FK. Plant substances active against. *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1954, 4:528.
25. Cacerea A et al. Plants used in Guatemala for the treatment of dermatophytic infections. Screening for antymycotic activity of 44 plant extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 1991, 31:263-276.
26. May G, Willhuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1-7.

27. Brandao M et al. Antimalarial experimental chemotherapy using natural products. *Ciência e Cultura Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência*, 1985, 37:1152-1163.
28. Spencer CF et al. Survey of plants for antimalarian activity. *Lloydia*, 1947, 10:145-174.
29. Swanson-Flatt SK et al. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin-diabetic mice. *Diabetologia*, 1990, 33:462-464.
30. Lin YC et al. Studies on the hypoglycemic activity of the medical herbs. *Formosan medical Association*, 1964, 63:400-404.
31. Perez RM et al. A study of the hypoglycaemic effect of some Mexican plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 1984, 12:253-262.
32. Corrigan D. *Eucalyptus* species. In: DeSmet PAGM et al., eds. *Adverse reactions of herbal drugs*. Berlin, Springer-Verlag, 1992:125-133.
33. Schimmer O et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie*, 1994, 49:448-451.
34. Pages N et al. The essential oils and their potential teratogenic properties : example of the essential oils of *Eucalyptus globulus* preliminary study with mice. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 24:21-26.
35. Jori A, Briatico G., Effects of eucalyptol on microsomal enzyme activity of foetal and newborn rats. *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22:543-544.
36. Mitchell J, Rook J., *Botanical dermatology*. Vancouver, Greengrass, 1977:484-486.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Cortex Frangulae

Definizione

Cortex Frangulae consiste nella corteccia essiccata del fusto e dei rami di *Rhamnus frangula* L. (Rhamnaceae) (1-3).

Sinonimi

Frangula alnus Mill., *F. frangula* (L.) Karst., *F. vulgaris* Borgh., *Rhamnus ulnus* Mill., *R. korolkowii* Hort. Rehd., *R. nemoralis* Salisb., *R. pentapetala* Gilib. (1, 2, 4).

Alcuni nomi comuni

Alder buck, alder buckthorn, alder dogwood, alno nero, alqueshra almoqadasa, amieiro preto, Amselbaum, arrow-wood, awsag aswad, bird cherry, black alder, black alder bark, black dog wood, bois à poudre, bois noir, bourdaine, Brechwegdom, buckthorn, buckthorn bark, casca de amiero, corteccia di frangola, cortex frangulae, Cortex rhamni frangulae, corteza de arraclau, corteza de frangula, dog wood, écorce d'aune noir, écorce de bourdaine, écorce de frangule, Faulbaum, frangola, frangula, Gelbholzrinde, Glatter Wegdorn, glossy buckthorn, Grindholz, krusinnik, kulit frangula, kutyabengekéreg, Pulverholz, Pulverholzrinde, purging buckthorn, quishrul awsagel aswad, rhamnusbast, Schwarzhholz, seyah~tusseh, shagrat hhabb esh shung, siâh-touseh, Spillbaum, sporkenhoutbast, vuilboombast, Zapfenholz, Zweckenholz (1, 4-7).

Areale di diffusione

Specie indigena dei paesi mediterranei e delle regioni temperate dell'Africa, dell'Asia Occidentale e dell'Europa (1, 8).

Descrizione

Arbusto di 3-5 m di altezza, con fusti non spinosi e giovani rami di colore da rosso scuro a blu-porporino, punteggiati di lenticelle verdastre. Foglie alterne ed ovate, intere od appena sinuate sul margine, che hanno nervature secondarie parallele, che si incurvano quando incontrano il margine della lamina. Fiori piccoli, bianco-verdastri, ermafroditi, pentameri, disposti in gruppi di 2-3 all'ascella delle foglie. Frutto drupa, dapprima rossa, poi nera a maturità, con 2 o 3 semi (1, 9, 10).

Parte utilizzata: corteccia essiccata

La corteccia fresca contiene antroni liberi e deve essere conservata per almeno un anno o invecchiata artificialmente mediante calore o aerazione prima dell'impiego terapeutico (1, 11, 12).

Aspetto generale

Frammenti semplici o doppi, raramente arrotolati in cannelli; usualmente lunghi 15 cm, larghi 0,5-2 cm ed estremamente sottili (non più di 2 mm di spessore). Superficie esterna marrone-grigiastra o nero-porporina, grinzosa, con numerose lenticelle biancastre allungate trasversalmente; talvolta presenta pezzi di licheni fogliosi, con piccoli apoteci neri; quando viene grattata con delicatezza, diviene evidente il colore cremisi degli strati interni di sughero. Superficie interna da giallo-rossastra a marrone scuro; fini striature longitudinali, che divengono rosse quando vengono inumidite con soluzioni diluite di alcali (saggio di Bornträger). Frattura corta nella parte esterna e debolmente fibrosa nella parte interna (1, 2).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico; sapore dolciastro, che poi diviene amaro e astringente; mucillaginoso (1, 8).

Esame microscopico

Corteccia bruno-giallastra, consistente in un parenchima a pareti sottili contenente druse sparse di ossalato di calcio e pochi piccoli granuli di amido, e che mostra grandi cellule a mucillagini e pochi gruppi di fibre leggermente lignificate, ciascuna di larghezza fino a 40 µm. Floema bruno-giallastro, attraversato da numerosi raggi midollari piuttosto ondulati, di larghezza da 1 a 3 cellule e di lunghezza da 10 a 25 cellule, e che mostra numerosi gruppi tangenziali di fibre fortemente lignificate, accompagnate da cristalli prismatici di ossalato di calcio, a formare una guaina di cristalli intorno a ciascun gruppo; le singole fibre 12-24 µm di diametro (1).

Droga in polvere

Bruno-giallastra. Frammenti di sughero bruno-rossastro; frammenti di gruppi di fibre lignificate accompagnate da una guaina di cristalli di ossalato di calcio; frammenti occasionali di fibre leggermente lignificate; Frammenti che mostrano le cellule dei raggi midollari, con un contenuto giallo che vira al rosso con soluzioni di alcali o con una soluzione di ipoclorito di sodio; druse di ossalato di calcio, 10-25 µm di diametro; cristalli prismatici di ossalato di calcio, lunghi 7-15 µm; pochi granuli di amido di 3-10 µm di diametro; sclereidi assenti (1, 2).

Tests di identificazione

Esami macroscopico, microscopico e microchimico (test di Bornträger) e cromatografia su strato sottile per la determinazione dei caratteristici glicosidi idrossiantraceni (1, 2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (13).

Materiali estranei

Non più dell'1% (2).

Ceneri totali

Non più del 6% (2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (14) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (13) e sui residui dei pesticidi (15).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Altri tests di purezza

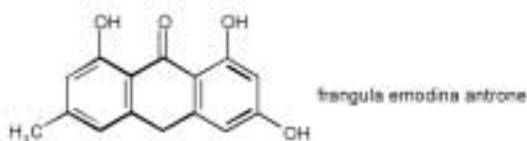
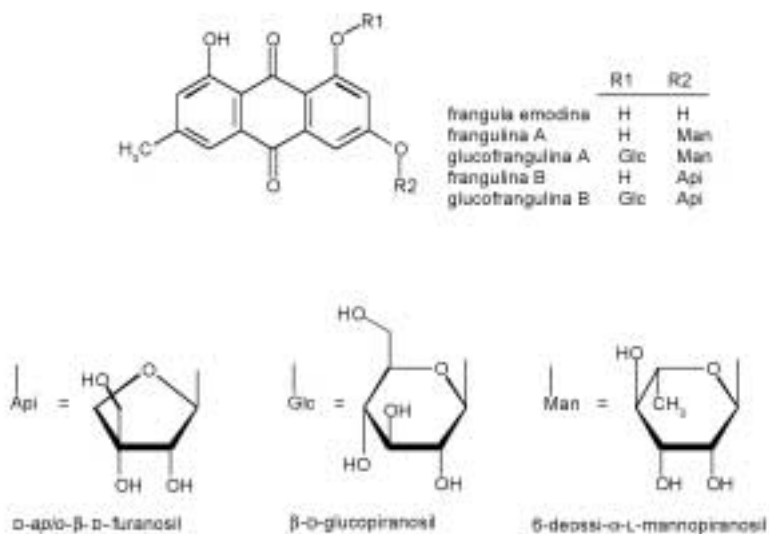
Tests chimici, ceneri solforiche, materiali di estrazione solubili in acqua e solubili in alcool da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno del 7,0% di glucofranguline, calcolate come glucofrangulina A e determinate spettrofotometricamente a 515 nm (2). Può essere anche preso in considerazione il metodo di cromatografia liquida a elevata risoluzione descritto per la determinazione quantitativa dei cascarosidi (16).

Principali costituenti chimici

I costituenti attivi sono dei glicosidi idrossiantrachinonici (3-8%) consistenti in monoglicosidi e diglicosidi della frangula emodina, con i diglicosidi glucofranguline A e B come composti principali. I principali monoglicosidi sono la frangulina A e B (17). Altri derivati antranoidi presenti sono l'emodina antrone-6-O-ramnoside (franguloside) e anche il fiscione e il crisofanolo sia in forma glicosidica che come agliconi (17, 18). Gli antrachinoni non sono presenti nella corteccia fresca, nella quale esistono come glicosidi dell'antrone e del diantrone che poi vengono convertiti per ossidazione durante l'essiccamento e lo stoccaggio oppure per invecchiamento accelerato mediante riscaldamento all'aria (4, 6, 8, 9, 17). La struttura dei principali glicosidi antrachinonici e della frangula emodina antrone è presentata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento a breve termine della costipazione occasionale (1, 9-11). In dose singola per l'evacuazione intestinale totale prima di indagini diagnostiche radiologiche o di altro tipo quando le soluzioni elettrolitiche da sole non sono sufficienti per un adeguato svuotamento o il loro impiego non è possibile (11).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come catartico (1).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Internamente per il trattamento del diabete ed esternamente per le irritazioni della pelle (6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Effetto lassativo

Gli effetti farmacologici di Cortex Frangulae sono associati ai glicosidi idrossiantrachinonici glucofranguline A e B e franguline A e B (17). Dopo la somministrazione orale di Cortex Frangulae, i glicosidi idrossiantrachinonici non vengono assorbiti nella parte superiore dell'intestino, ma vengono idrolizzati nel colon dai batteri intestinali con la formazione di metaboliti farmacologicamente attivi. Questi metaboliti vengono parzialmente assorbiti nel colon e agiscono come stimolanti e irritanti per il tratto intestinale, allo stesso modo della senna (11, 18, 19, 20). Il meccanismo d'azione è simile a quello della senna ed è duplice. Per prima cosa, viene stimolata la motilità del colon con aumento della propulsione e accelerazione del transito colonico (che riduce l'assorbimento di fluidi da parte della massa fecale). Secondariamente, si verifica un aumento della permeabilità paracellulare attraverso la mucosa del colon, probabilmente a causa dell'inibizione della adenosina trifosfatasi della pompa sodio/potassio oppure dei canali del cloro (18, 21). L'aumento della permeabilità provoca un aumento del contenuto di acqua del colon (11, 21).

L'effetto lassativo di Cortex Frangulae non è in genere osservabile finché non sono trascorse 6-8 ore dalla somministrazione orale. I glicosidi idrossiantrachinonici vengono predominantemente escreti nelle feci, ma vengono anche escreti in qualche misura nelle urine, che assumono una colorazione aranciata; gli antroni e gli antranoli passano anche nel latte (18).

Tossicità e sovradosaggio

Come nel caso degli altri lassativi antrachinonici, i principali sintomi provocati dal sovradosaggio sono le coliche e la diarrea con la conseguente perdita di fluidi.

di e di elettroliti (22). Il trattamento del sovradosaggio deve essere accompagnato dalla generosa somministrazione di liquidi. I livelli degli elettroliti devono essere quindi monitorati, soprattutto nei bambini e negli anziani (22).

Farmacologia clinica

Nessun dato disponibile.

Controindicazioni

Cortex Frangulae non deve essere somministrata ai pazienti con ostruzione intestinale e stenosi, atonia, malattie infiammatorie del colon (come la colite ulcerosa, la sindrome del colon irritabile, il morbo di Crohn), appendicite, disidratazione con deplezione di acqua ed elettroliti o con costipazione cronica (9, 19, 23). Come nel caso degli altri lassativi stimolanti, Cortex Frangulae è controindicata nei pazienti affetti da crampi, coliche, emorroidi, nefrite o qualsiasi altra sintomatologia addominale non diagnosticata come il dolore addominale, la nausea o il vomito (22). Cortex Frangulae e gli altri lassativi antranoidi sono controindicati in gravidanza a causa della loro forte azione sull'intestino crasso e della mancanza di dati sulla loro tossicologia (24, 25). Poiché i metaboliti antranoidi possono essere presenti nel latte, Cortex Frangulae non deve essere impiegata durante l'allattamento, non essendo disponibili dati sufficienti per valutare il loro potenziali effetti farmacologici nei lattanti (25). L'impiego di Cortex Frangulae nei bambini al di sotto dei 12 anni di età è controindicato (11).

Avvertenze

Cortex Frangulae deve essere impiegata solo se non viene ottenuto alcun effetto per mezzo del cambiamento della dieta o con il ricorso ai lassativi formanti massa. I pazienti devono essere anche avvertiti che certi costituenti della corteccia vengono escreti per via renale e possono colorare di arancio le urine, la qual cosa non è però pericolosa. Cortex Frangulae e gli altri lassativi stimolanti non devono essere impiegati da pazienti con dolori addominali, nausea o vomito. L'uso dei lassativi stimolanti per più di due settimane richiede la supervisione del medico. Una emorragia rettale o la mancanza di movimenti intestinali dopo aver assunto un lassativo possono denunciare una situazione grave. L'impiego cronico può aggravare la costipazione con il rischio di dipendenza dai lassativi, con necessità di aumentare le dosi e con alterazione del bilancio dell'acqua e degli elettroliti (p.e., ipopotassiemia). L'impiego cronico può anche condurre a disfunzioni croniche del colon (atonicità) e alla pigmentazione melanotica della mucosa del colon (*pseudomelanosis coli*), la quale tuttavia non è pericolosa (22). L'abuso di lassativi può provocare diarrea e conseguente perdita di fluidi ed elettroliti (principalmente di potassio) che a sua volta può causare albuminuria, ematuria e disfunzioni cardiache e neuromuscolari. Le disfunzioni neuromuscolari possono sopravvenire nel caso di impiego contemporaneo di glicosidi cardioattivi (p.e., digossina, digitale e strofantina), diuretici, corticosteroidi e liquirizia (22).

Precauzioni

Generalità

Cortex Frangulae e gli altri lassativi contenenti glicosidi antrachinonici non devono essere impiegati ininterrottamente per più di 1-2 settimane a causa della possibilità che venga alterato il bilancio degli elettroliti (22).

Interazioni con altri farmaci

L'accelerazione del transito intestinale può ridurre l'assorbimento dei farmaci somministrati oralmente (26). L'alterazione del bilancio degli elettroliti, come l'ipopotassiemia, può potenziare l'effetto dei glicosidi cardioattivi (p.e., digossina, digitale e strofantina). L'ipopotassiemia provocata dall'abuso prolungato di lassativi può anche potenziare gli effetti dei farmaci antiaritmici (p.e., chinidina) che cambiano il ritmo sinusoidale agendo sui canali del potassio. L'ipopotassiemia provocata da farmaci come i diuretici tiazidici, gli adrenocorticoidi o la liquirizia può venire esacerbata e l'alterazione del bilancio degli altri elettroliti può venire aggravata (11).

Interazioni con analisi di laboratorio

I metaboliti antranoidi possono non risultare determinabili nelle feci o nelle urine impiegando i metodi standard. Di conseguenza, le determinazioni dell'escrezione fecale di questi composti possono essere non attendibili (26). L'escrezione di certi metaboliti antranoidi può causare un'alterazione del colore delle urine che non è clinicamente rilevante, ma può causare falsi positivi nei saggi per l'urobilinogeno e nella determinazione degli estrogeni con il procedimento di Kober (27).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Nonostante sia stato ipotizzato che l'impiego cronico dei lassativi contenenti antranoidi abbia un ruolo nello sviluppo del cancro coloretale, non è stata dimostrata l'esistenza di alcuna relazione causale fra i due eventi (28-31).

Vari estratti di Cortex Frangulae hanno mostrato di essere genotossici in molteplici sistemi *in vitro*, avendo provocato mutazioni nei batteri e aberrazioni cromosomiche e anomalie nei processi di riparazione del DNA in cellule di mammiferi. Tuttavia, non è stata osservata mutagenicità in un saggio di mutazione genica condotto in cellule di mammiferi (23). La frangula emodina è risultata mutagena nel test di Ames in cui è stato però impiegato solo il ceppo TA1537 di *Salmonella typhimurium*, ma ha dato risultati inconsistenti nei saggi di mutazione genica condotti in cellule di mammiferi. La frangula emodina è risultata essere anche un potente induttore della sintesi non programmata del DNA negli epatociti primari di ratto, ma ha fornito risultati negativi nel sister chromatid exchange assay (18, 23, 32, 33).

Gravidanza: effetti teratogeni

Non sono mai stati valutati gli effetti teratogeni di Cortex Frangulae (vedi anche Controindicazioni).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerperio

Vedi Controindicazioni.

Uso pediatrico

Vedi controindicazioni

Reazioni avverse

Dosi singole di Cortex Frangulae possono provocare disturbi crampiformi del tratto gastrointestinale che possono richiedere la riduzione del dosaggio (11). Il sovradosaggio può provocare spasmi addominali colicoidi e dolore, come pure la formazione di feci sottili e acquose. L'abuso prolungato di lassativi può portare all'alterazione del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia e ipocalcemia le alterazioni più importanti), ad acidosi metabolica, al malassorbimento di nutrienti, alla perdita di peso e ad albuminuria ed ematuria (34, 35). La debolezza e l'ipotensione possono venire esacerbate nei pazienti anziani quando i lassativi stimolanti vengono impiegati ripetutamente. Può verificarsi aldosteronismo secondario come conseguenza di danni renali tubulari provocati dall'uso prolungato. È stato anche riportato che l'abuso di lassativi può causare gastroenteropatie con perdita di proteine e ipoalbuminemia (36). Negli individui usati ad impiegare lassativi per periodi prolungati è stata osservata *pseudomelanosis coli* (22, 35). Questa pigmentazione non è pericolosa ed è normalmente reversibile entro 4-12 mesi dalla sospensione della somministrazione (35). Esistono dati contraddittori su altri effetti tossici conseguenti all'uso prolungato, come i danni al sistema nervoso autonomo del colon (35, 37). Il danneggiamento della pelle può, a causa del prolungato contatto con le feci, verificarsi nei pazienti incontinenti che usano lassativi antranoidi (38).

L'impiego della corteccia fresca di *Rhamnus frangula* può provocare vomito grave, con possibili spasmi addominali (18).

Forme di dosaggio

Droga finemente tagliata o frantumata, polvere, estratto secco, preparazioni liquide e solide (8). Conservare per non più di 3 anni in recipienti ermeticamente chiusi e impermeabili alla luce (1, 2).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Il dosaggio corretto per il trattamento della costipazione occasionale è quello più basso sufficiente per mantenere le feci morbide. Dosaggio giornaliero: 0,5-2,5 g di droga assunti direttamente o in decotto; 0,5-2,5 ml dell'estratto con etanolo al 25% (18); tutte le preparazioni standardizzate in modo da contenere 20-30 mg di derivati idrossiantraceni calcolati come glucofrangulina A (11); assumere al momento di coricarsi oppure in due dosi separate, una al mattino e una al momento di coricarsi.

Bibliografia

1. *African Pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
2. *European Pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
3. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Bedevidian AK. *Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages*. Cairo, Argus & Papazian Press, 1936.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, July 8, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services).
7. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*, 2nd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1996.
8. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994:463-469.
9. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plant*. Paris, Lavoisier, 1995.
10. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
11. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
12. Tyler VE, Bradley LR, Robbers JE, eds. *Pharmacognosy*, 9th ed. Philadelphia, PA, Lea and Febiger, 1988:62-63.
- 13.* *Quality control methods for medicinal plants materials*. Geneva, World Health Organization, 1988.
14. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. Ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
16. De Witte P, Cuveele J, Lemli J. Determination of bicasarosides in cascara fluid extract by high-performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography*, 1991, 14:2201-2206.
17. Westendorf J. Anthranoid derivatives—*Rhamnus* species. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. 2. Heidelberg, Springer-Verlag, 1993:129-131.
18. Bradley PR, ed. *British herbal compendium*. Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
19. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1996.
20. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Vol I. Geneva, World Health Organization, 1999.
21. De Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. *Pharmacology*, 1993, 47 (Suppl. 1):86-97.
22. Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996.
23. *ESCOF monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 5. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
24. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American Journal of Gastroenterology*, 1985, 80:912-923.
25. *Physician's Desk Reference*. Montvale, NJ, Medical Economics, 1998.

26. *American Hospital Formulary Service*. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1990.
27. *The United States pharmacopeia: dispensing information*. Rockville, MD, The United States Pharmacopeia Convention, 1992.
28. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoide. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 16:312-318.
29. Patel PM et al. Anthraquinone laxatives and human cancer. *Postgraduate Medical Journal*, 1989, 65:216-217.
30. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1992, 13:229-231.
31. Siegers CP et al. Anthranoid laxative abuse-a risk for colorectal cancer? *Gut*, 1993, 34:1099-1101.
32. Westendorf J et al. Possible carcinogenicity of anthraquinone-containing medical plants. *Planta Medica*, 1988, 54:562.
33. Westendorf J et al. Possible carcinogenicity of anthraquinone-containing medical plants. *Planta Medica*, 1988, 54:562.
34. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14 (Suppl. 1):78-101.
35. Muller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives : facts and fiction. *Pharmacology*, 1993, 47 (Suppl. 1):138-145.
36. Heizer WD et al. Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhoea. *Annals of Internal Medicine*, 1968, 68:839-852.
37. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1993, 31:140-143.
38. Helwig H, Mund P. Akute Hautschädigung durch "X-Prep". *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1986, 134:164.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium et Cortex Hamamelidis

Definizione

Folium et Cortex Hamamelidis consiste nelle foglie essiccate o fresche e/o nella corteccia essiccata di *Hamamelis virginiana* L. (Hamamelidaceae).

Folium Hamamelidis consiste nelle foglie essiccate (1, 2) o fresche (3) e Cortex Hamamelidis consiste nella corteccia essiccata del fusto e dei rami di *Hamamelis virginiana* L. (2, 4).

Sinonimi

Hamamelis androgyna Walt., *H. caroliniana* Walt., *H. corylifolia* Moench., *H. dentata* Moench., *H. dioica* Walt., *H. estivalis* Raf., *H. macrophylla* Pursh., *H. nigra* Raf., *H. parvifolia* Raf., *H. rotundifolia* Raf., *H. virginata* sic, *H. virginiae* L., *H. virginiana* ssp. *parvifolia* Nutt., *H. virginica* L., *Trilopus dentata* Raf., *T. estivalis* Raf., *T. nigra* Raf., *T. parvifolia* Raf., *T. rotundifolia* Raf., *T. virginica* Raf. (5, 6).

Alcuni nomi comuni

Amamelide, Amerikamansaku, cortice de hamamelis, feuilles d'hamamélis, feuilles du noisetier de la sorcière, folhas de hamamelis, hamamelis, hamamélis de virginie, Hexenhasel, magician's rod, noisetier de sorcière, ocar, pistachio nut, snapping hazelnut, spotted alders, striped alder, tobacco wood, varázsdíó levél és kéreg, vilin virginsky, virginische Zaubernuss, virginischer Zauberstrauch, white hazel, winter bloom, witch hazel, Zauberhasel, Zaubernuss (5-8).

Areale di diffusione

Specie indigena della costa Atlantica dell'America del Nord, dove cresce nei boschi umidi che si estendono dalla Nuova Scozia alla Florida e verso occidente fino al Texas (6, 8, 9).

Descrizione

Un arbusto alto, od un piccolo albero, fino a 4,6 m di altezza, notevolmente ramificato. Foglie alterne, stipolate, brevemente peduncolate, inequilateralmente ovate od ovato-romboidali, con base obliqua e margine sinuato o sinuato-dentato. Petali di aspetto filamentoso, giallo-dorati; i fiori appaiono in infiorescenze ascellari alla caduta delle foglie in autunno e pressappoco allo stesso momento maturano i frutti della fioritura dell'anno precedente. Frutto una capsula legnosa biloculare con due rostri, a deiscenza loculicida a partire dall'apice, ciascuna loggia contiene un unico seme nero (8, 10, 11).

Parte utilizzata: foglie essiccate e fresche, corteccia essiccata

Aspetto generale

Foglia

Verde o bruno-verdastra, spesso rotta, raggrinzita e compressa in masse più o meno compatte. Lamina lunga 5-12 cm, larga 3-8 cm, generalmente da ovata ad obovata; base obliqua ed asimmetrica; apice acuto o, raramente, ottuso; margini della lamina grossolanamente crenati o dentati. Nervature pennate e sporgenti sulla faccia abassiale; usualmente dalla nervatura principale si dipartono ad angolo acuto 4-6 paia di nervature secondarie, che si incurvano pian piano verso le zone marginali, dove ci sono delle nervature sottili spesso ad angolo retto rispetto alle secondarie (1).

Corteccia

In cannelli, talora a scaglie od in strisce, fino a 3 cm di larghezza e 2 mm di spessore. Superficie esterna bruno-giallastra chiara o bruno-rossastra, ha un sughero sottile, biancastro o bruno-grigiastro con numerose lenticelle; superficie interna da bruno-giallastra a bruno-rossastra, striata longitudinalmente. Frattura a schegge e fibrosa (9).

Proprietà organolettiche

Foglie

Lieve odore; sapore astringente, leggermente aromatico, amaro (8).

Corteccia

Inodore; sapore fortemente astringente, leggermente amaro (2, 9).

Esame microscopico

Foglia

Epidermide superiore della foglia costituita da cellule leggermente allungate con pareti da lisce ad appena sinuose; pareti moderatamente e talora irregolarmente ispessite; mancanza di stomi; sottostanti cellule a palizzata abbastanza piccole ed evidenti. Epidermide inferiore costituita da cellule poligonali dal contorno molto sinuoso; pareti più spesse e più uniformi di quelle dell'epidermide superiore; stomi paracitici abbastanza numerosi ma alquanto indistinti; cellule sottostanti del mesofillo lacunare frequentemente brune, chiaramente disposte a somiglianza di un favo di un alveare. Tricomi di copertura caratteristici, stellati, frammentati e raramente interi, costituiti da 4-12 cellule allungate, coniche, unite alla base a formare una struttura raggiata; ciascuna cellula ha la parete moderatamente ispessita, ed in maniera leggermente irregolare, parete che è appena lignificata. Idioblasti lineari, composti da cellule lignificate, si trovano sparsi attraverso l'intero spessore della lamina. Cristalli sparsi di ossalato di calcio prismatici, occasionalmente in druse od a formare una guaina (12).

Corteccia

Le sclereidi, abbondanti e molto variabili in dimensioni, sono di due tipi: da arrotondate ad ovali, o quasi rettangolari; fortemente ispessite, di solito in gruppi di solo 2 o 3 cellule, ma le cellule più piccole spesso formano gruppi più grandi; le pareti hanno perforazioni e striature numerose, ben evidenti e ramificate, in particolare nelle cellule più grandi; sclereidi di un altro tipo, più regolari per forma e dimensioni, che si trovano frequentemente associate al sughero, sono presenti come uno strato di piccole cellule poligonali senza spazi intercellulari. Sono presenti fibre circondate da una guaina di cristalli prismatici di ossalato di calcio; fibre isolate a parete molto ispessita e lignificata con lume indistinto, associate a cristalli prismatici di ossalato di calcio sparsi allo stesso modo che nel parenchima che circonda le fibre. Qualche volta si trovano anche cristalli associati con le sclereidi a parete più spessa; cristalli abbastanza uniformi in dimensioni, sebbene possa essere presente anche qualche prisma molto grande. Cellule del parenchima a parete sottile, alcune piene di sostanze di colore marrone scuro. Raggi midollari uniseriati, composti da cellule arrotondate con pareti appena ispessite. Cellule del sughero a parete sottile e poligonali. Frammenti di tessuto xilematico lignificato provenienti dal legno aderente alla corteccia infrequenti, e consistenti in tracheidi sottili con punteggiature ben evidenti, accompagnate da fibre a parete sottile e cellule dai raggi midollari a parete punteggiata. Granuli di amido rari, pochi granuli piccoli e sferici possono trovarsi in alcune cellule parenchimatiche (12).

Droga in polvere

Foglia

Verde-brunastra; frammenti dell'epidermide superiore con pareti anticlinali ondulate; epidermide inferiore con stomi, alcuni paracitici, altri atipici; peli di rivestimento stellati, sia interi che rotti, composti da 4-12 cellule unite alla base; cellule allungate e coniche, di solito lunghe fino a 250 µm, a parete ispessita con lume chiaramente visibile e spesso un contenuto bruno. Fibre lignificate ed a parete ispessita, isolate od in gruppi, accompagnate da una guaina di cristalli prismatici di ossalato di calcio. Cellule del parenchima a palizzata piccole e cilindriche; cellule di forma irregolare del mesofillo lacunare; sclereidi, frequentemente slargate ad una od entrambe le estremità, lunghe 150-180 µm, intere o frammentate; frammenti di vasi anulati o spiralati; cristalli prismatici isolati di ossalato di calcio (1).

Corteccia

Masse di cellule di sughero brunastre o giallastre, alcune lignificate; gruppi di cellule parenchimatiche con tannini o piccoli granuli di amido; strutture filamentose costituite da fibre lignificate; trachee con punteggiature; fibre dello xilema fortemente lignificate, con punteggiature marginate od a fenditura; fibre contenenti cristalli prismatici monoclini di ossalato di calcio (fino a 40 µm di lunghezza) (13).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1), cromatografia su strato sottile (1, 2) e cromatografia liquida a elevata risoluzione (5) per la determinazione dei caratteristici costituenti tanninici.

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Materiali organici estranei

Foglie

Non più del 7% di steli e non più del 2% di altri materiali estranei (1).

Corteccia

Non più del 2% di materiali estranei (2, 4).

Ceneri totali

Foglie

Non più del 7% (1).

Corteccia

Non più del 6% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Foglie

Non più del 2% (1).

Corteccia

Non più dell'1,5% (2).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Foglie

Secondo le norme nazionali.

Corteccia

Non meno del 20% con l'impiego di alcool al 45% (2).

Perdita all'essiccamento

Foglie

Non più del 10% (1).

Corteccia

Non più del 12% (4).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (15) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (14) e sui pesticidi (16).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (14).

Altri tests di purezza

Foglie e corteccia

Tests chimici e determinazione delle ceneri solfatate e dei materiali di estrazione solubili in acqua da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Foglie

Materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

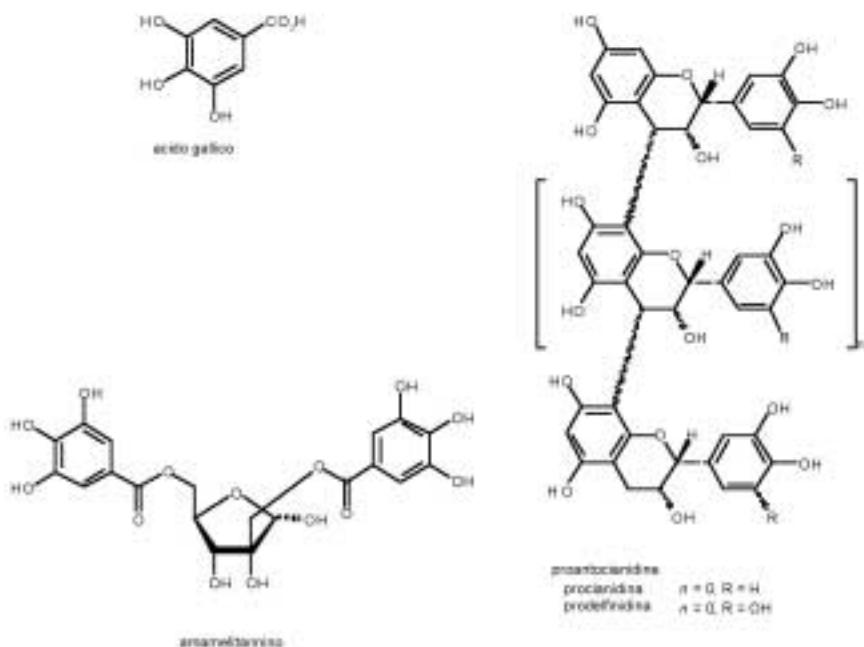
Saggi chimici

Foglie: contengono non meno del 3% di tannini (1). Corteccia: contiene non meno del 4% di tannini (4). Per l'analisi qualitativa e quantitativa dei tannini viene usata la cromatografia su strato sottile (1). È stato messo a punto anche un metodo di cromatografia liquida a elevata risoluzione per la determinazione quantitativa dei tannini condensati e dei tannini idrolizzabili (17, 18).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti delle foglie e della corteccia essiccate sono i tannini (fino al 10%). Sono presenti sia tannini condensati che idrolizzabili, con predominanza dei secondi (9, 11, 19). I tannini delle foglie sono costituiti da una miscela di acido gallico (10%), di amamelitannini idrolizzabili (1,5%) e di proantocianidine condensate (88,5%) (17). La composizione in tannini della corteccia è qualitativamente simile, ma la presenza degli amamelitannini è quantitativamente superiore (fino al 65% in un estratto idroalcoolico) (11).

Le strutture dell'acido gallico, degli amamelitannini e delle proantocianidine condensate è riportata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Topicamente per piccole lesioni della pelle, abrasioni e contusioni (3, 5, 20), infiammazione locale delle membrane mucose e della pelle (3, 5, 20-24), emorroidi (3, 5, 20, 25-28) e vene varicose (3).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Topicamente come emostatico (27).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della colite, diarrea, dissenteria, dismenorrea, infiammazione degli occhi, ematuria, dolore renale, nevralgia, epistassi e mestruazioni eccessive. Anche come tonico (6, 7, 19).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività astringente

I costituenti fenolici di Folium et Cortex Hamamelidis, specialmente i tannini (p.e., amamelitannini), le aldeidi e le proantocianidine oligomere, sono responsabili dell'attività astringente (6, 18, 29, 30). Allo stesso modo degli altri farmaci astringenti, l'applicazione sulla pelle delle preparazioni di amamelide¹ in basse concentrazioni ha reso impermeabili le membrane cellulari e ridotto la permeabilità capillare (6, 30). A concentrazioni più elevate, si sono verificati la precipitazione delle proteine e l'ispessimento del tessuto colloidale, con la formazione di una sottile membrana nella regione delle ferite e con la compressione del sottostante tessuto epiteliale (6). Estratti alcoolici di amamelide hanno esercitato una forte azione astringente, leggermente più potente con l'estratto della corteccia rispetto a quello delle foglie (31).

L'effetto cicatrizzante del distillato di amamelide è stato confrontato con quello dell'acqua ossigenata sulla pelle danneggiata mediante applicazione di solfuro di diclorodietile (gas mostarda) in vari modelli animali. Il distillato di amamelide è risultato più efficace dell'acqua ossigenata nel ridurre la formazione di pus nelle superfici di pelle danneggiate. Inoltre, il successivo trattamento delle superfici purulente di pelle con un unguento al 20% di amamelide ha ridotto l'incidenza della suppurazione in confronto con il trattamento con acqua ossigenata (6, 32).

Attività venotonica

Le attività venotoniche delle preparazioni delle foglie (distillato in corrente di vapore, tintura o estratto alcoolico) sono state valutate misurando l'afflusso di sangue nella zampa posteriore dei conigli (33). È stata osservata una diminuzione dell'afflusso del sangue dopo la somministrazione intrarteriale del distillato. Questo effetto non è stato influenzato dalla concomitante somministrazione di farmaci adrenergici, adrenolitici o miotonici (33-35).

Attività antibatterica

Un estratto acquoso delle foglie ha inibito la crescita *in vitro* di *Escherichia coli* (MIC 0,4 mg/ml), *Staphylococcus aureus* (MIC 0,4 mg/ml), *Bacillus subtilis* (MIC 1,1 mg/ml) ed *Enterococcus faecalis* (MIC 3 mg/ml). Estratti acquosi della corteccia hanno inibito la crescita *in vitro* di *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ed *Enterococcus faecalis* (MIC per tutti 10,0 mg/ml) (36).

Attività antiossidante

L'amamelitannino ha inibito la produzione di radicali anionici superossido (IC₅₀ 1,38 μmol/l) e di radicali idrossilici (IC₅₀ 5,46 μmol/l) determinata mediante ESES (electron spin resonance spectrometry) (37, 38). L'amamelitannino ha

¹ Intesa come Folium et Cortex Hamamelidis.

anche soppresso la depolimerizzazione dell'acido ialuronico e ha protetto i fibroblasti di derma umano dai danni provocati da radicali superossido (a concentrazioni di 1 mmol/l e 10 mmol/l) (37). L'amamelitannino e l'acido gallico hanno protetto i fibroblasti di derma umano dai danni provocati da radicali anionici superossido (IC_{50} 1,31 μ mol/l e 1,01 μ mol/l, rispettivamente) (38). Entrambi questi composti esercitano quindi un'attività scavenging dei radicali liberi. Nel caso dell'attività scavenging degli anioni superossido, la IC_{50} è stata di 1,31 μ mol/l per l'amamelitannino e di 1,01 μ mol/l per l'acido gallico, contro una IC_{50} di 23,31 μ mol/l per l'acido ascorbico. Nel caso dell'attività scavenging dei radicali idrossilici, la IC_{50} è stata di 5,46 μ mol/l per l'amamelitannino e di 78,04 μ mol/l per l'acido gallico. Nel caso dell'attività scavenging dei singoletti di ossigeno, la IC_{50} è stata di 45,51 μ mol/l per l'amamelitannino e di 69,81 μ mol/l per l'acido gallico (39).

Attività antiinfiammatoria

Gli estratti e i costituenti chimici isolati di amamelide esercitano un'attività antiinfiammatoria sia *in vitro* che *in vivo*. La somministrazione intraperitoneale di un estratto delle foglie con etanolo al 70% (200 mg/kg di peso corporeo) ha inibito significativamente la fase cronica dell'edema indotto dalla carragenina nella zampa dei ratti (40). L'amamelitannino e le proantocianidine galloilate isolate dall'amamelide sono potenti inibitori della 5-lipossigenasi (IC_{50} variante fra 1,0 e 18,7 μ g/ml). L'applicazione topica di un estratto idroalcolico della corteccia (250 μ g/mL) ha inibito l'edema indotto dall'olio di croton nell'orecchio del topo. In aggiunta all'attività antiinfiammatoria, lo stesso estratto è risultato attivo contro il virus Herpes simplex di tipo 1 (ED_{50} 11 μ g/ml) e ha anche inibito l' α -glucosidasi (ED_{50} 0,35 μ g/ml) e l'elastasi di leucociti umani (ED_{50} 1,4 μ g/ml) (41).

Farmacologia clinica

Disturbi anorettali

Le proprietà astringenti degli estratti di amamelide ne hanno indotto l'impiego in unguenti e supposte per il trattamento di disturbi anorettali come le emorroidi (25-27). L'efficacia di unguenti per applicazione rettale contenenti un estratto fluido di amamelide oppure il subgallato di bismuto è stata valutata in uno studio clinico non controllato che ha coinvolto 75 pazienti con sintomi emorroidali acuti allo stadio 1. Dopo l'applicazione dell'uno o dell'altro unguento due volte al giorno per 3 giorni, è stato osservato un significativo miglioramento nel prurito, nella sensazione di bruciore e nel dolore ($p < 0,001$). Un miglioramento ancora più marcato è stato osservato dopo 3 settimane di terapia (25). Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di unguenti per applicazione rettale contenenti un estratto fluido di amamelide, bismuto sottogallato o un anestetico locale nel trattamento di 90 pazienti con sintomi emorroidali acuti allo stadio 1. L'anestetico locale era presente in due unguenti di controllo che contenevano anche policresulene oppu-

re fluocinolone acetone. Dopo 21 giorni di trattamento, tutti e quattro gli unguenti sono risultati ugualmente efficaci nel migliorare il prurito, le perdite sanguigne, la sensazione di bruciore e il dolore (26).

L'efficacia di un unguento di amamelide contenente 25 g di distillato acquoso in 100 g di base grassa (equivalenti a circa 4 g di droga) è stato confrontato con una preparazione standard di amamelide in uno studio non controllato condotto su 70 pazienti sofferenti di vari disturbi anorettali. I preparati sono stati applicati tre volte al giorno sulla pelle coinvolta o sulla mucosa transitoria sia da soli che in combinazione con la scleroterapia. I sintomi come il prurito, la sensazione di bruciore e il dolore sono risultati eliminati nel 60% dei pazienti che avevano ricevuto l'unguento di amamelide dopo 4 settimane di trattamento (28).

Attività antiinfiammatoria

L'efficacia di una lozione doposole contenente il 10% di Aqua Hamamelidis è stata confrontata in 30 volontari sani con quella di due lozioni doposole prive di amamelide. Sulla base di un modello modificato di eritema indotto da raggi ultravioletti B, ciascun volontario ha ricevuto quattro dosi di tale luce. Sono stati poi impiegati punteggi basati su rilevamenti cromametrico e visuale per determinare la gravità dell'eritema dopo 7, 24 e 48 ore dall'esposizione alle irradiazioni. La lozione contenente amamelide ha soppresso l'eritema del 20% dopo 7 ore e del 27% dopo 48 ore, mentre la soppressione dell'eritema con le lozioni prive di amamelide è stata rispettivamente dell'11 e del 15% (42).

Uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco condotto su 48 pazienti ha valutato l'efficacia antiinfiammatoria dell'applicazione topica di un distillato di amamelide in veicolo fosfolipidico, dell'idrocortisone, della camomilla e di quattro preparazioni con il veicolo base e prive di farmaci. L'eritema indotto con luce ultravioletta o con ripetuti strappi della pelle con un nastro adesivo è stato soppresso solo dal preparato di amamelide (0,64 o 2,5 mg di amamelide per 100 g di veicolo) e dalla crema di idrocortisone (1%). Tuttavia, l'efficacia dell'idrocortisone è risultata superiore a quella di tutti gli altri preparati (21).

Vasocostrizione

Uno studio randomizzato contro placebo ha valutato gli effetti vasocostrittivi di un estratto con acqua e glicole propilenico di amamelide in 30 volontari sani. L'estratto ha provocato, a differenza del placebo, una riduzione della temperatura della pelle (6, 43). L'effetto antiinfiammatorio di un unguento contenente 25 g di distillato acquoso di amamelide per 100 g di crema base (circa 4 g di droga) è stato saggiato in 5 pazienti con dermatosi e 22 volontari sani. Le misure fluvografiche hanno indicato che l'unguento ha ridotto la conduttività termica della pelle in entrambi i gruppi a causa della vasocostrizione provocata, suggerendo una moderata attività antiinfiammatoria. Questi dati sono stati confermati mediante misure di permeabilità transcutanea dell'ossigeno (44).

Eczema

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha confrontato l'efficacia di tre creme contenenti rispettivamente un distillato di amamelide, lo 0,5% di idrocortisone oppure il solo veicolo nel trattamento sintomatico di 72 pazienti affetti da eczema atopico moderatamente grave. Tutti i trattamenti hanno ridotto il prurito, la presenza di incrostazioni e l'eritema dopo 1 settimana di trattamento: la crema contenente il distillato di amamelide non è risultata più efficace di quella contenente il placebo (45).

L'efficacia di due unguenti di amamelide (che differivano solo nella crema base) contenenti 25 g di distillato acquoso per 100 g di crema base (equivalenti a circa 4 g di droga) è stata confrontata in uno studio in doppio cieco contro placebo (di composizione non descritta) per il trattamento dell'eczema endogeno (neurodermatite) e dell'eczema tossico degenerativo (eczema da sfregamento). Il miglioramento sintomatico del prurito, dell'arrossamento, della sensazione di bruciore e della desquamazione della pelle è stato osservato in 36 pazienti con l'eczema endogeno (neurodermatite) trattati con entrambi gli unguenti per 39 giorni. Otto pazienti con eczema tossico degenerativo (eczema da sfregamento) trattati per 28 giorni con gli unguenti di amamelide hanno mostrato un miglioramento del prurito, della sensazione di bruciore e della desquamazione della pelle (23).

Uno studio di confronto randomizzato e in doppio cieco ha valutato l'efficacia di unguenti contenenti un'estratto standardizzato delle foglie essiccate o il bufexamac per il trattamento di 22 pazienti con eczema endogeno (neurodermatite) bilaterale moderatamente grave. I pazienti sono stati trattati tre volte al giorno per una media di 17 giorni. Il confronto delle braccia dei pazienti ha mostrato che entrambi i trattamenti hanno ridotto la gravità dei sintomi come la desquamazione della pelle, l'arrossamento, il prurito e la lichenificazione, con la desquamazione della pelle che ha subito la più elevata riduzione (55%). Nessuna differenza è stata osservata nella valutazione globale delle terapie o nella gravità dei sintomi fra i trattamenti (24).

In uno studio pilota di 37 pazienti con eczema endogeno (neurodermatite), una crema contenente un estratto delle foglie di amamelide è stata applicata due volte al giorno per 2 settimane. Dopo il trattamento, è stato osservato in 24 pazienti un considerevole miglioramento dei sintomi come l'infiammazione e il prurito (46).

Attività analgesica

In uno studio randomizzato che ha coinvolto 266 pazienti sottoposti a episiotomia, sono stati investigati gli effetti sul dolore, sulla sensazione di bruciore e sul gonfiore edematoso di tre trattamenti analgesici. I trattamenti sperimentati consistevano nell'applicazione locale di una crema contenente l'acqua di amamelide BPC 1973, una crema di confronto contenente l'1% di idrocortisone e un anestetico locale e impacchi di ghiaccio. In caso di necessità, sono stati impiegati anche paracetamolo per via orale e irrigazioni saline. I tre trattamenti sono apparsi di uguale efficacia (22).

Attività antivirale

L'efficacia e la sicurezza di un unguento preparato con uno speciale estratto della corteccia è stato valutato per il trattamento dell'infezione con Herpes labialis in uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo. Trentaquattro pazienti sono stati trattati entro 48 ore dalla comparsa dei sintomi e l'applicazione (giornaliera) dell'unguento e del placebo è stata protratta per 8 giorni. Alla fine della terapia, l'estensione dell'area infiammata è risultata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'unguento di Cortex Hamamelidis rispetto ai pazienti trattati con il placebo ($P = 0,022$) (47).

Controindicazioni

Nessuna informazione disponibile.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Gli estratti acquosi non sono risultati carcinogeni quando somministrati sottocute ai roditori (10 mg per animale) (48).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, sugli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, sulle puerpere o sull'uso pediatrico. Di conseguenza, Folium et Cortex Hamamelidis non deve essere somministrata in gravidanza o durante l'allattamento o ai bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Si possono verificare dermatiti allergiche da contatto nei soggetti sensibili (49, 50).

Forme di dosaggio

Foglie essiccate e corteccia per i decotti; distillato in corrente di vapore, unguento e supposte (3, 9). Le foglie fresche e i rami devono essere raccolti in primavera o nella prima estate al fine di ricavare il distillato in corrente di vapore (3). Conservare in contenitori ben chiusi e al riparo dalla luce (19).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione medica).

Uso esterno: distillato in corrente di vapore, non diluito o diluito 1:3 con acqua per fare impiastri; preparati semisolidi al 20-30% (3). Estratti: in quantità corrispondenti al 5-10% della droga nei preparati liquidi e semisolidi (3, 5). Droga: decotti con 5-10 g per una tazza (250 mL) di acqua per fare impiastri o per irrigare le ferite (3, 5).

Supposte rettali: quantità di preparati corrispondenti a 0,1-1,0 g di droga 1-3 volte al giorno; si può usare anche acqua di amamelide non diluita o diluita 1:3 con acqua (3, 5). Altre preparazioni: diverse volte al giorno di preparati contenenti quantità corrispondenti a 0,1-1,0 g di droga o acqua di amamelide diluita o non diluita (3).

Bibliografia

1. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
2. *British herbal pharmacopoeia*, London British Herbal Medicine Association, 1996.
3. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
4. *Deutscher Arzneimittel-Codex*, Stuttgart, Govi-Verlag, 1998.
5. Blaschek E et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
6. Laux P., Oschmann R. Die Zaubermuss-Hamamelis virginiana L. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1993, 14:155-166.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
8. Youngken HW. *Textbook of Pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
9. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
10. Tyler VE. *The honest herbal*. New York, NY, Pharmaceutical Product Press, 1993.
11. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
12. Jackson BP, Snowdon DK, *Atlas of microscopy of medicinal plants, culinary herbs and spices*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1990.
13. Gathercole EN, Wirth EH, eds. *Pharmacognosy*, Philadelphia, Lea & Febiger, 1936.
- 14.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/1997).
17. Vennat B et al. Tannins from *Hamamelis virginiana* : identification of proanthocyanidins and hamamelitannin quantification in leaf, bark, and stem extracts. *Planta Medica*, 1988, 54:454-457.
18. Vennat B et al. *Hamamelis virginiana* : identification and assay of proanthocyanidins, phenolic acids and flavonoids in leaf extracts. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 1992, 67:11-14.
19. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines: a guide for healthcare professionals*. London, the Pharmaceutical Press, 1996.
20. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 5. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
21. Korting HC et al. Anti-inflammatory activity of *Hamamelis* distillate applied topically to the skin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 44:315-318.
22. Moore W, James DK. A random trial of three topical analgesic agents in the treatment of episiotomy pain following instrumental vaginal delivery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1989, 10:35-39.
23. Pfister R. Zur Problematik der Behandlung und Nachbehandlung chronischer Dermatosen. Eine klinische Studie über Hametum Salbe. *Fortschritte der Medizin*, 1981, 99:1264-1268.
24. Swoboda M, Meurer J. Therapie von Neurodermitis mit *Hamamelis virginiana* Extrakt in Salbenform. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1991, 12:114-117.
25. Knoch HG. Hämorrhoiden ersten Grades: Wirksamkeit einer Salbe auf pflanzlicher Basis. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1991, 133:481-484.

26. Knoch HG et al. Salbenbehandlung von Hämorrhoiden ersten Grades. *Fortschritte der Medizin*, 1992, 110:135-138.
27. Reynolds JEF, Prasad AB. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, The Pharmaceutical Press, 1996.
28. Steinhart GP. Anorektale Beschwerden: viele Symptome und was tun? *Ärztliche Praxis*, 1982, 34:963-964.
29. Hänsel R. *Phytopharmaka, Grundlagen und Praxis*. Vol. 2. Berlin, Springer-Verlag, 1991.
30. Steinegger E, Hansel R. *Pharmakognosie*. Berlin, Springer, 1992.
31. Graszca L. Adstringierende Wirkung von Phytopharmaka. *Deutscher Apotheker Zeitung*, 1987, 44:2256-2258.
32. Kesser E et al. Therapie von Senfagschädigungen der Haut. *Archives of Experimental Pathology and Pharmacology*, 1936, 180:557.
33. Bernard P. et al. Valeur pharmacodynamique toniveineuse des préparations galéniques à base de feuilles d'*Hamamelis*. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 1972, 4 :505-512.
34. Balansard P et al. Méthode d'étude quantitative de l'action veinotrope. *Thérapie*, 1970, 25:675-682.
35. Balansard P et al. Action toniveineuse d'un extrait purifié d'*Hamamelis virginiana*. *Thérapie*, 1972, 27 :793-799.
36. Brantner A, Grein E. Antibacteriel activity of plant extracts used externally in traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 1994, 44:35-40.
37. Masaki H et al. Evaluation of superoxide scavenging activities of *Hamamelis* extract and hamamelitanin. *Free Radical Research Communications*, 1993, 19:333-340.
38. Masaki H et al. Hamamelitannin as a new potent active oxygen scavenger. *Phytochemistry*, 1994, 37:337-343.
39. Masaki H et al. Protective activity of hamamelitannin on cell damage induced by superoxide anion radicals in murine dermal fibroblasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 18:59-63.
40. Duwiejua M et al. Anti-inflammatory activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1993, 46 :286-290.
41. Erdelmeier CAJ et al. Antiviral and antiphlogistic activities of *Hamamelis virginiana* bark. *Planta Medica*, 1996, 62:241-245.
42. Hughes-Formella BJ et al. Anti-inflammatory effect of *Hamamelis* lotion in a UVB erythema test. *Dermatology*, 1998, 196:316-322.
43. Diemunsch AM, Mathis C. S.T.P. Effect vasoconstricteur de l'hamamélis en application externe. *Pharma*, 1987, 3 :111-114.
44. Sorkin B. Hametumsalbe, eine kortikoidfreie antiinflammatorische Salbe. *Physikalische Medizin und Rehabilitation*, 1980, 21:53-57.
45. Korting HC et al. Comparative efficacy of *Hamamelis* distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1995, 48:461-465.
46. Wokalek H. Zur Bedeutung epidermaler Lipide und des Arachidonsäurestoffwechsels bei feuilles d'hamamelis. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 1993, 27:498-506.
47. Baumgärtner M et al. *Hamamelis*-Spezialextrat zur lokalen Behandlung des Herpes labialis, eine plazebokontrollierte-Doppelblindstudie. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1998, 74:158-161.
48. Kapada GJ et al. Carcinogenicity of some folk medicinal herbs in rats. *Journal of National Cancer Institute*, 1978, 60:683-686.
49. Bruynezeel DP et al. Contact sensitization by alternative topical medicaments containing plant extracts. *Contact Dermatitis*, 1992, 27:278-279..
50. Grunlund H. Contact allergy to witch hazel. *Contact Dermatitis*, 1994, 31:195.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Semen Hippocastani

Definizione

Semen Hippocastani consiste nei semi maturi essiccati di *Aesculus hippocastanum* L. (Hippocastanaceae) (1, 2).

Sinonimi

Aesculus castanea Gilib., *A. procera* Salisb., *Castanea equina*, *Hippocastanum vulgare* Gaertner (3). Da non confondere con il castagno comune, *Castanea sativa* Mill. (Fagaceae) (4), o altre specie di *Castanea* (5).

Alcuni nomi comuni

Abu farwat el hhussan, castagna amara, castagna cavallina, castagna di cavalle, castagno d'India, castan, castandas da India, castanheiro da India, castano de Indias, chata, châtaignier de cheval, châtaignier de mer, common horse chestnut, conqueror tree, custul, gemeine Kastanie, gemeine Rosskastanie, hippocastani semen, horse chestnut, karu, marronier d'Inde, naru, paardekastanje, Pferdekastanie, qastanah baria, Rosskastanie, seiyo-tochinoki, seiyoutochinoki, semen castaneae equinae, shahbalout-e hendi, vadgesztenyemag, weisse Rosskastanie, wilde kastanje, wilde kest (3, 6).

Areale di diffusione

Indigena dell'Asia Occidentale, questa specie viene ora intensamente coltivata e impiegata come pianta ornamentale nei parchi, giardini e viali di molte città del mondo, incluse quelle dell'Europa e degli Stati Uniti d'America (7).

Descrizione

Un albero, fino a 30 m di altezza e 2 m di circonferenza, con grandi gemme appiccicose e chioma densa, larga, usualmente di forma sferica o talvolta piramidale. Foglie lunghe fino a 20 cm e larghe fino a 10 cm, con piccioli lunghi 15-20 cm; composte da 5-7 grandi foglioline sessili, la fogliolina centrale più grande, le foglioline esterne molto più piccole. Lamine obovate od oblunghie, affusolate alla base, bruscamente mucronate, irregolarmente serrate al margine; faccia dorsale glabra; faccia ventrale con peli morbidi. I fiori hanno 5 petali con lembo orbicolare, embricato ai margini, bianco, con macchie gialle alla base che successivamente volgono al rosa; sono disposti in racemi densi, eretti, lunghi fino a 20-30 cm; rachide e peduncoli con peli bruno-ros-

sastri; calice da cilindrico a campanulato e pubescente, stami pelosi alla base; ovario ricoperto da peli morbidi e spine. Capsule spinose, di solito con un unico grande seme (7).

Parte utilizzata: semi maturi essiccati

Aspetto generale

Globosi od ovoidali, 2-4 cm di diametro. I due grandi cotiledoni sono carnosì, ricchi di sostanze grasse e di amido, spesso connati con una linea di sutura più o meno visibile; coperti da un tegumento lucido marrone scuro con una grande macchia biancastra in corrispondenza dell'ilo; il tegumento, bianco crema nel seme immaturo, prende la colorazione marrone durante la maturazione, diventando a maturità marrone scuro. La radichetta, incurvata, occupa una depressione od in corrispondenza della commissura fra i cotiledoni, o sul lato dorsale di uno dei cotiledoni (1, 2).

Proprietà organolettiche

Lieve odore; sapore amaro e acre (1).

Esame microscopico

In una sezione trasversale del seme, lo strato più esterno del tegumento è costituito da cellule poligonali orientate radialmente. Al di sotto, ci sono numerosi strati di cellule sclerenchimatiche con pareti ispessite, dense, grossolanamente chiazze e di color bruno-giallastro; parenchima lasso, incolore, costituito da pochi strati di cellule a pareti rigide; vasi sparsi anulati o spiralati. Tessuto dei cotiledoni costituito da cellule a pareti sottili ed incolori, ripiene di amido o di lipidi. I granuli di amido caratteristici sono semplici, sia sferici (15-25 μm di diametro) che irregolari (piriformi o reniformi); ci sono anche numerosi piccoli granuli di amido sferici (5-10 μm di diametro) e pochi granuli composti in gruppi di 2-4 (1, 2).

Droga in polvere

Grigio-giallastro. I granuli di amido caratteristici sono semplici, sia sferici (15-25 μm di diametro) che irregolari (piriformi o reniformi); ci sono anche numerosi piccoli granuli di amido sferici (5-10 μm di diametro) e pochi granuli composti in gruppi di 2-4. Goccioline lipidiche di dimensioni variabili; piccoli frammenti delle pareti cellulari incolori dei cotiledoni; frammenti del tegumento seminale giallo-brunastri; cellule parenchimatiche e cellule sclerenchimatiche grossolanamente chiazze (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico e cromatografia su strato sottile per le caratteristiche saponine triterpeniche e l'escina (1, 2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (8).

Materiali organici estranei

Non più del 2% (1).

Ceneri totali

Non più del 4% (1, 2).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (9). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (9) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (8) e sui residui dei pesticidi (10).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (8).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (8).

Altri tests di purezza

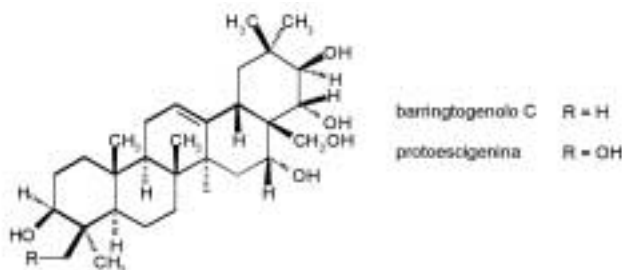
Tests chimici e la determinazione delle ceneri insolubili negli acidi e dei materiali di estrazione solubili in acqua e in alcool da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,3% di saponine triterpeniche calcolate come escina e determinate spettrofotometricamente a 540 nm (1, 2). Sono stati messi a punto per l'analisi quantitativa delle saponine triterpeniche anche dei metodi di cromatografia liquida a elevata risoluzione (11) e di cromatografia su strato sottile-densitometria (11, 12).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono le saponine triterpeniche (fino al 10%), collettivamente chiamate con il nome di escina, le quali vengono considerate i principi terapeuticamente attivi. L'escina esiste in tre forme, α -escina, β -escina e crip-toescina, che si distinguono per le loro proprietà fisiche. La β -escina è una miscela di più di 30 glicosidi derivati dagli agliconi triterpenici protoescigenina e barringtogenolo C. Gli altri costituenti includono alcuni flavonoidi (p.e., quercetina, kempferolo e i loro glicosidi) (3, 5, 7). Le strutture del barringtogenolo C e della protoescigenina sono riportate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Internamente, per il trattamento dei sintomi dell'insufficienza venosa cronica, incluso il dolore, la sensazione di pesantezza alle gambe, i crampi muscolari notturni e l'edema (13-21). Esternamente, per il trattamento sintomatico dell'insufficienza venosa cronica, delle distorsioni e delle contusioni (22-24).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento delle malattie coronariche (25).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della dissenteria bacillare e delle febbri. Anche come emostatico per le mestruazioni eccessive o altre emorragie ginecologiche e come tonico (6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intravenosa di un estratto di Semen Hippocastani con etanolo al 95% (0,2-0,4 ml/kg di peso corporeo) ha ridotto l'eritema indotto nelle cavie dall'istamina (26). La somministrazione intragastrica di un estratto dei semi con etanolo al 30% ha soppresso nei ratti l'edema indotto nella zampa dalla carragenina e l'artrite da adiuvante (rispettivamente alle dosi di 0,6 e 1,5 ml/kg di peso corporeo) (27). La somministrazione intraperitoneale di una fra-

zione saponinica isolata da un estratto dei semi ha esercitato *in vivo* le azioni analgesica, antiinfiammatoria e antipiretica; la stessa frazione ha anche inibito *in vitro* la prostaglandina sintetasi (28). La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto idroalcolico dei semi (200-400 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso l'edema indotto nella zampa dal perossido e dalla carragenina (29). La somministrazione endovenosa od orale dell'escina (0,5-120 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema indotto nella zampa dei ratti dal destrano e il granuloma indotto dal pellet di cotone e dalla carta impregnata di formalina (30-32). La somministrazione endovenosa dell'escina ha ridotto nei ratti l'edema della zampa indotto da ovalbumina, formalina e destrano (33, 34).

Effetti vasoattivi

Un estratto idroalcolico dei semi ha provocato la contrazione *in vitro* di vene safene di cane e un bolo endovenoso (25-50 mg) ha aumentato la pressione venosa nelle vene safene di cane perfuse *in vivo* (29).

È anche diminuita la permeabilità capillare cutanea indotta dal cloroformio, dalla serotonina e dall'istamina dopo che a conigli e ratti era stato somministrato per via intragastrica un estratto idroalcolico dei semi (50-400 mg/kg di peso corporeo) (29). L'escina (5-10 µg/ml) ha aumentato *in vitro* la tensione delle vene safene umane e delle vene porta di coniglio. L'effetto è stato dovuto alla formazione preferenziale della prostaglandina $F_{2\alpha}$ ed è stato invertito dal trattamento con indometacina (35). Gli effetti vasoattivi dell'escina sono stati investigati in vasi della circolazione periferica isolati e in arterie e vene isolate (zampa posteriore di ratto perfusa a flusso costante, carotidi di cavia isolate e perfuse e vene iliache di maiale). L'escina ha mostrato di esercitare sui vasi un effetto bifasico: una iniziale transitoria dilatazione è stata seguita da un incremento del tono, che è stato di lunga durata nelle arterie e vene isolate, ma che è stato temporaneo nei vasi della circolazione periferica isolati (36). L'escina ha anche mostrato di inibire *in vitro* l'attività della ialuronidasi (IC_{50} 149,9 µmol/l) (37). Un estratto idroalcolico dei semi (250 µg/ml) ha ridotto la perossidazione dei lipidi dimostrando di possedere proprietà scavenging dei radicali (IC_{50} 0,24 µg/ml per la superossido dismutasi) (38).

Farmacologia clinica

Insufficienza venosa cronica e malattie correlate

Nove studi clinici contro placebo (otto in doppio cieco, uno in cieco singolo, sette crossover) hanno valutato l'efficacia della somministrazione orale di un estratto standardizzato di Semen Hippocastani (250-600 mg equivalenti a 100-150 mg di escina al giorno) incluso in una formulazione ritardo per il trattamento sintomatico di pazienti affetti da insufficienza venosa cronica (IVC) (13-21). Novantasei pazienti con IVC sono stati sottoposti in uno studio a periodi di trattamento di 20 giorni ciascuno con l'estratto. È stato osservato nei pazienti trattati il miglioramento dei sintomi come la colorazione della pelle, la sporgenza delle vene, l'edema, la dermatosi, il dolore, il prurito e la sensazione di

pesantezza alla gambe (13). Tuttavia, la metodologia di questo studio era imperfetta e non è stata effettuata l'analisi statistica. Due studi successivi hanno valutato l'efficacia dell'estratto in 212 (19) e 95 pazienti (17) con IVC impiegando una scala numerica per distinguere il livello di gravità dei sintomi. È stato osservato nei pazienti trattati un miglioramento sintomatico significativo ($P < 0,001-0,005$) nell'edema, nei crampi, nel dolore e nella sensazione di pesantezza alle gambe (durante due periodi di trattamento di 20 giorni ciascuno) (17, 19). L'efficacia dell'estratto è stato valutato in uno studio in doppio cieco che ha coinvolto 20 pazienti di sesso femminile (13 con vene varicose gravidiche e sette con IVC) per due periodi di trattamento di 14 giorni ciascuno. Mediante misurazioni pletismografiche in acqua, è stata dimostrata nelle pazienti trattate una significativa riduzione del volume delle gambe (114 ml nelle pazienti con le vene varicose e 126 ml nelle pazienti IVC, $P < 0,01$) (21). Un altro studio in doppio cieco ha valutato l'efficacia dell'estratto in 74 pazienti con IVC ed edema nella parte inferiore della gamba. Dopo induzione dell'edema, il volume della gamba affetta dei pazienti trattati con l'estratto è diminuito da 32 ml a 27 ml (determinazione pletismografica in acqua), mentre il volume della gamba è aumentato da 27 ml a 31 ml nei pazienti del gruppo placebo (18).

Due ulteriori studi hanno investigato gli effetti dell'estratto sul volume intravascolare delle vene degli arti inferiori e sulla filtrazione interstiziale (misurati indirettamente attraverso il livello di occlusione delle vene o tramite pletismografia in acqua) in pazienti con IVC (14, 20). In uno degli studi, il coefficiente di filtrazione transcapillare è diminuito del 22% dopo una dose singola di 600 mg dell'estratto (equivalenti a 100 mg di escina), mentre nel gruppo placebo è stata osservata una diminuzione inferiore. Questo studio ha dimostrato che l'estratto ha esercitato la sua azione riducendo principalmente la permeabilità capillare (14). Nell'altro studio, i pazienti trattati giornalmente con 600 mg di estratto (equivalenti a 100 mg di escina) per 28 giorni hanno mostrato una significativa riduzione del volume extravascolare del piede e della caviglia ($P < 0,01$) e anche un significativo miglioramento dell'edema, della sensazione di tensione, del dolore, dell'affaticamento e del prurito alle gambe ($P < 0,05$). Tuttavia, non è stato osservato alcun cambiamento nella capacità venosa o nei crampi.

L'efficacia dell'estratto è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco e per gruppi paralleli condotto su 40 pazienti con edema venoso causato da insufficienza cronica delle vene profonde allo stadio II. I pazienti hanno ricevuto 369-412 mg di estratto (equivalenti a 75 mg di escina) due volte al giorno per 6 settimane. È stata osservata nel gruppo dei trattati una significativa riduzione del volume delle gambe (misurato dopo induzione dell'edema mediante pletismografia in acqua) e della loro circonferenza ($P < 0,01$) (15). Uno studio randomizzato in cieco singolo ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di calze di compressione di grado II con quella dell'estratto o del placebo in 240 pazienti con IVC. I pazienti del gruppo di trattamento hanno ricevuto 300 mg di estratto (equivalenti a 50 mg di escina) due volte al giorno per 12 settimane. Il volume della gamba colpita e la sua estremità sono diminuiti nei pazienti trattati con l'estratto di una

media di 43,8 ml e di 46,7 ml nei pazienti che hanno indossato le calze di compressione. Nel gruppo placebo, il volume della gamba è aumentato di 9,8 ml. Quindi, il trattamento con l'estratto o l'uso delle calze di compressione di classe II hanno diminuito in misura simile il volume delle gambe (16).

Uno studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di un estratto standardizzato (360-412 mg, equivalenti a 75 mg di escina, due volte al giorno) e delle osserutine (1000 mg di *O*- β -idrossietil-rutinosidi due volte al giorno) in 40 pazienti con IVC e con edema delle vene periferiche. In entrambi gruppi di trattamento è stata osservata una riduzione dell'edema (rilevata mediante la misurazione della circonferenza della gamba) (39). Un altro studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di un estratto standardizzato dei semi con le osserutine nel trattamento di 137 donne in menopausa con insufficienza cronica delle vene profonde allo stadio II. Dopo una settimana di trattamento con il placebo, le pazienti hanno ricevuto giornalmente per 12 settimane 600 mg dell'estratto (equivalenti a 100 mg di escina) o 1000 mg di osserutine oppure 100 mg di osserutine per 4 settimane seguiti da 500 mg di osserutine per 12 settimane. Le pazienti sono state tenute sotto osservazione per 6 settimane dopo il trattamento; il gruppo trattato con 1000 mg di osserutine ha mostrato la maggiore riduzione del volume della gamba colpita (40).

Uno studio in doppio cieco, crossover e contro placebo ha valutato l'effetto di un estratto dei semi nel trattamento sintomatico di 52 donne gravide con insufficienza venosa. Le pazienti sono state trattate due volte al giorno per 2 settimane con una capsula contenente 300 mg di estratto (equivalenti a 50 mg di escina) o il placebo. L'estratto è risultato superiore al placebo nel ridurre l'edema e i sintomi come il dolore alle gambe, il senso di affaticamento e il prurito. Inoltre, le pazienti trattate hanno anche mostrato una maggiore resistenza all'induzione dell'edema (41). La capacità di un estratto standardizzato dei semi di ridurre l'edema è stata indagata in uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo condotto su 30 pazienti con IVC. Una significativa riduzione della circonferenza delle gambe è stata osservata nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo placebo ($P < 0,05$) (42).

Uno studio in doppio cieco contro placebo ha indagato l'effetto di un estratto standardizzato dei semi (una dose di 600 mg, equivalenti a 100 mg di escina) sulla capacità vascolare e sulla filtrazione nelle braccia e gambe di 12 volontari sani. Ricorrendo alla pletismografia venosa, lo studio ha mostrato una diminuzione nei soggetti trattati con l'estratto sia del coefficiente di capacità vascolare che di filtrazione (43). L'effetto di un estratto standardizzato dei semi (una dose di 1800 mg) sulla velocità di flusso del sangue venoso fra la parte più alta dell'arco longitudinale mediale del dorso del piede e l'inguine è stato quantitativamente determinato in 30 pazienti con vene varicose mediante il metodo della comparsa dello xenon-133. Il flusso sanguigno è aumentato di oltre il 30% e questo effetto è perdurato anche dopo i 12 giorni di trattamento. Anche la viscosità del sangue è risultata ridotta e i pazienti hanno soggettivamente denunciato un miglioramento dei sintomi valutabile nel 73% (44). Uno studio

randomizzato in doppio cieco ha valutato l'effetto di un estratto standardizzato dei semi dell'edema della parte inferiore della gamba apparso in 10 volontari sani dopo 15 ore di volo. Una dose singola dell'estratto (600 mg, equivalenti a 100 mg di escina) ha completamente prevenuto o significativamente ridotto l'aumento dell'edema della caviglia e del piede ($P < 0,05$), le cui circonferenze sono state misurate prima e dopo il volo (45). Uno studio di sorveglianza post-marketing condotto su oltre 5000 pazienti con IVC ha dimostrato che il trattamento con un estratto standardizzato dei semi (equivalente a 75 mg di escina due volte al giorno) protratto per 4-10 settimane ha ridotto il dolore alle gambe, il senso di affaticamento e il prurito (46). In uno studio multicentrico senza controlli, 71 pazienti con IVC sono stati trattati giornalmente con un gel per uso topico contenente il 2% di escina. Dopo 6 settimane di trattamento, sono state osservate una significativa riduzione dell'edema della caviglia (riduzione di 0,7 cm della circonferenza, $P < 0,001$) e una riduzione significativa nel punteggio dei sintomi (60%, $P < 0,001$) (24). In uno studio di sorveglianza post-marketing che ha coinvolto oltre 4000 pazienti con IVC, il trattamento due volte al giorno con un estratto standardizzato della droga (equivalente a 50 mg di escina) ha migliorato i tipici sintomi della malattia in oltre l'85% del campione (47).

Una rassegna sistematica ha valutato gli studi clinici randomizzati, in doppio cieco e contro placebo che hanno avuto per oggetto il trattamento sintomatico della IVC con estratti standardizzati dei semi. I dati sono stati ricavati dagli studi in maniera standardizzata e la qualità metodologica e i risultati sono stati valutati indipendentemente da due diversi esaminatori. Gli estratti hanno mostrato in tutti gli studi di essere superiori al placebo. L'impiego dell'estratto è stato associato con una riduzione dell'edema degli arti inferiori e della circonferenza del polpaccio e della caviglia. Sono risultati ridotti anche gli altri sintomi, come il dolore alle gambe, il prurito e il senso di affaticamento. I risultati di cinque studi di confronto hanno dimostrato che gli estratti sono efficaci come le osserutine e uno di questi studi ha mostrato che l'estratto indagato è efficace come la terapia di compressione (48).

Contusioni

L'efficacia di un gel per applicazione topica contenente il 2% di escina è stato sperimentato nella riduzione del cedimento dell'ematoma (indotto sperimentalmente per iniezione) alla pressione in uno studio per dose singola randomizzato e contro placebo che ha coinvolto 70 volontari sani. Sulla base di misure di sensibilità tonometrica, il gel all'escina ha ridotto il cedimento dell'ematoma alla pressione ($P < 0,001$). Questo effetto è stato osservato 1 ora dopo la somministrazione ed è perdurato per 9 ore (49).

Altri studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di gel al 2% di escina applicati localmente nel trattamento delle contusioni e nelle distorsioni (22, 23).

Controindicazioni

Semen Hippocastani è controindicato nei casi di allergia nota alle piante della famiglia delle Hippocastanaceae.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Si trovano descritti due casi sospetti di nefropatia tossica, probabilmente causati dall'ingestione di dosi molto elevate di escina (50). Di conseguenza, Semen Hippocastani non dovrebbe essere somministrato assieme ad altri farmaci noti per essere nefrotossici, come p.e. la gentamicina.

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Un estratto di Semen Hippocastani con etanolo al 30% non è risultato mutageno nel test di Ames condotto sui ceppi TA98 e TA100 di *S. typhimurium* (200 µl/ml) (54). Il sale sodico dell'escina non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi.

Gravidanza: effetti teratogeni

Un estratto di Semen Hippocastani con etanolo al 40% non è risultato teratogeno o embriotossico in ratte o coniglie che avevano ricevuto la somministrazione per via intragastrica di dosi di 1,6 ml/kg di peso corporeo (53). La somministrazione intragastrica di un estratto dei semi con etanolo al 40% a ratte (100-300 mg/kg di peso corporeo) o a coniglie (100 mg/kg di peso corporeo) non è risultata teratogena. Tuttavia, quando a coniglie gravide sono stati somministrati 300 mg/kg di peso corporeo dell'estratto, è stata osservata una riduzione del peso dei nati (54).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Semen Hippocastani è stato impiegato in studi clinici condotti su gestanti senza che si siano manifestati effetti indesiderati (21, 41). Ciononostante, il farmaco non dovrebbe essere somministrato in gravidanza senza la supervisione del medico.

Uso pediatrico

Non esiste un razionale terapeutico che giustifichi l'impiego di Semen Hippocastani nei bambini.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'uso nelle puerpere. Di conseguenza, Semen Hippocastani non deve essere impiegato durante l'allattamento senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Esiste una casistica che descrive effetti collaterali gastrointestinali come nausea e disturbi di stomaco (47, 55). Sono state descritte anche reazioni allergiche (56).

Forme di dosaggio

Droga ed estratti (7). Conservare al riparo dalla luce e dall'umidità (1).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 250,0-312,5 mg due volte al giorno di un estratto standardizzato polverizzato della droga (equivalente a 100 mg di escina) contenente il 16-20% di glicosidi triterpenici calcolati come escina (55); gel per uso topico contenente il 2% di escina (22-24, 49).

Bibliografia

1. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
2. *Deutscher Arzneibuch*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1998.
3. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
4. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
5. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Bombardelli E, Morazzoni P. *Aesculus hippocastanum* L., 1996, 67:483-510.
- 8.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
9. *European pharmacopeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
10. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
11. Kockar OM et al. Quantitative determination of escin. A comparative study of HPLC and TLC-densitometry. *Fitoterapia*, 1994, 65:439-443.
12. Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R. Quantitative determination of biologically active constituents in medicinal plant crude extracts by thin-layer chromatography-densitometry. *Journal of Chromatography*, 1983, 281:263-271.
13. Alter H. Zur medikamentösen Therapie der Varikosis. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1973, 49:1301-1304.
14. Bisler H et al. Wirkung von Rosskastaniensamenextrakt auf die transkapilläre Filtration bei chronischer venöser Insuffizienz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1986, 111:1321-1328.
15. Diehm C et al. Medical edema protection—clinical benefit in patients with chronic deep vein incompetence. A placebo-controlled double-blind study. *Vasa*, 1992-21:188-192.
16. Diehm C et al. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*, 1996, 347:292-294.
17. Friedrich HC et al. Ein Betrag zur Bewertung von intern wirksamen Venenpharmaka. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 1978, 53:369-374.

18. Lohr E et al. Ödemprotektive. Therapie bei chronischer Veneninsuffizienz mit Ödemneigung. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1986, 128:579-581.
19. Neiss A, Böhm C, Zum Wirksamkeitsnachweis von Rosskastaniensamenextrakt beim varikösen Symptomenkomplex. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1976:213-216.
20. Rudofsky G et al. Ödemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von Rosskastaniensamenextrakt im Doppelblindversuch. *Phlebologie und Proktologie*, 1986, 15:47-54.
21. Steiner M, Hillemanns HG. Untersuchung zum ödemprotektiven Wirkung eines Venentherapeutikums. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1986, 31:551-552.
22. Gotz AK, Giannetti BM. Naturstoffe in der Therapie stumpfer Sportverletzungen— heute noch zeitgemäss? *Erfahrungsheilkunde*, 1990, 6:362-371.
23. Calabrese C, Preston P. Äscin bei der Behandlung von Hämatomen—eine randomisierte doppelblind-Studie. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 60:112.
24. Geissbühler S, Degenring FH. Behandlung von chronisch venöser Insuffizienz mit Aesculaforce Venengel. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheits Medizin*, 1999, 11:82-87.
25. *Materia Medica of Chinese herbology*. Shanghai, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Scientific and Technical Press, 1996.
26. Arnold M, Przerwa. Die therapeutische Beeinflussbarkeit experimentell erzeugter Ödeme. *Arzneimittel-Forschung*, 1976, 26:402-409.
27. Leslie GB. A pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath herbal remedies. *Medita*, 1978, 8:3-19.
28. Cebo B et al. Pharmacological properties of saponin fractions obtained from domestic crude drugs: *Saponaria officinalis* and *Aesculum hippocastanum*. *Herba Polonica*, 1976, 22:154-162.
29. Guillaume M, Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, anti-inflammatory and free-radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittel-Forschung*, 1994, 44:25-35.
30. Aizawa Y et al. Anti-inflammatory action of aescin. Intravenous injection. *Oyo Yakuri*, 1974, 8:211-213.
31. Damas P et al. Anti-inflammatory activity of escin. *Bulletin de la Société royale des Sciences de Liège*, 1976, 45:436-440.
32. Tarayre JP et al. Pharmacological study of some capillary-acting substances. *Annales de Pharmacie française*, 1975, 33 :467-469.
33. Girerd RJ et al. *Archives for International Pharmacodynamics*, 1961, 133 :127-130.
34. Preziosi P, Manca P. The anti-edematous and anti-inflammatory effects of aescin and its relation to the hypophyseal-adrenal system. *Arzneimittel-Forschung*, 1965, 15:404-413.
35. Longiave D et al. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF_{2α} *Pharmacological Research Communications*, 1978, 10:145-152.
36. Felix W et al. Vasoaktive Wirkungen von alpha-Aescin. *Ergebnisse der Angiologie*, 1984, 30:93-105.
37. Facino RM et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum* and *Rhus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 1995, 328:720-724.
38. Masaki H et al. Active-oxygen scavenging activity of plant extracts. *Biological and Pharmaceuticals Bulletin*, 1995, 18:162-166.
39. Erler M. Rosskastaniensamenextrakt bei der Therapie peripherer venöser Ödeme. *Die Medizinische Welt*, 1991, 42:593-596.

40. Rehn D et al. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency. *Arzneimittel-Forschung*, 1996, 46:483-487.
41. Steiner M, Hillemanns HG. Venostatin retard in the management of venous problems during pregnancy. *Phlebology*, 1990, 5:41-44.
42. Pilz E. Ödeme bei Venenerkrankungen. *Die Medizinische Welt*, 1990, 41:1143-1144.
43. Pauschinger P. Neuere Untersuchungen zur Wirkung von Venostasin retard auf die kapilläre Funktion. *Ergebnisse der Angiologie*, 1984, 30:129-137.
44. Klemm J. Strömungsgeschwindigkeit von Blut in varikösen Venen der unteren Extremitäten. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1982, 124:579-582.
45. Marshall M, Dormandy JA. Oedema of long-distance flights. *Phlebology*, 1987, 2:123-124.
46. Greeske K, Pohlmann BK. Rosskastaniensamenextrakt—ein wirksames Therapieprinzip in der Praxis. *Fortschritte der Medizin*, 1996, 114:196-200.
47. Masuhr T et al. Nutzen-Risiko-Bewertung von Venoplast® retard, einem auf Aescin standardisierten Präparat aus Rosskastaniensamenextrakt, bei Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz. *Top Medizin*, 1994, 8:21-24.
48. Pittler MH, Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. A criteria-based systematic review. *Archives of Dermatology*, 1998, 134:1356-1360.
49. Calabrese C, Preston P. report on the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% aescin gel versus placebo in the treatment of experimentally induced hematoma in volunteers. *Planta Medica*, 1993, 59:394-397.
50. Grasso A, Corvaglia E. Due casi di sospetta tubulonefrosi tossica da escina. *Gazzetta Medica Italiana*, 1976, 135:581-584.
51. Schimmer O et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie*, 1994, 49:448-451.
52. Kreybig H, Prechtel K. Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit Aescin bei der Ratte. *Arzneimittel-Forschung*, 1977, 7:1465-1466.
53. Leslie GB, Salmon G. repeated dose toxicity studies and reproductive studies on nine Bio-Strath herbal remedies. *Swiss Medicine*, 1979, 1:1-3.
54. Liehn HD et al. A toxicological study of extractum Hippocastani seed (EHS). *Panminerva Medicine*, 1972, 14:84-91.
55. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin TX, American Botanical Council, 1998.
56. Escribano MM et al. Contact urticaria due to aescin. *Contact Dermatitis*, 1997, 37:233-253.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Herba Hyperici

Definizione

Herba Hyperici consiste nelle sommità fiorite o nelle parti aeree essiccate di *Hypericum perforatum* L. (Clusiaceae) (1-3).

Sinonimi

Hypericum officinarum Crantz, *Hypericum officinale* Gater ex Steud., *Hypericum vulgare* Lam. (4). Le Clusiaceae sono chiamate anche Guttiferae o Hypericaceae.

Alcuni nomi comuni

Balsana, bassan, bossant, common St John's Wort, corazoncillo, dendlu, devil's scourge, echtes Johanniskraut, Eisenblut, erba di San Giovanni, flor de sao joao, fuga daemonum, hardhay, Hartheu, herbe à mille trous, herbe de millepertuis, Herrgottsblut, Hexenkraut, hierba de San Juan, hiperico, hipericon, houfarighoun, iperico, Jageteufel, Johannisblut, Johanniskraut, John's wort, Jottannesort, klamath weed, Konradskraut, Liebeskraut, Lord God's wonder plant, Mannskraft, millepertuis, pelicao, perforata, perforate St John's wort, pinillo de oro, quian-ceng lou, St Jan's kraut, St John's Wort, seiyouatogiri, sint janskruid, tenturotou, Teufelsflucht, Tüpfelhartheu, witches's herb, zwieroboij (2, 4-7).

Areale di diffusione

Specie indigena del Nord America, del Sud Africa, del Sud America, dell'Asia, dell'Australia, dell'Europa e della Nuova Zelanda, è naturalizzata negli Stati Uniti (2, 7, 8). La pianta viene raccolta al momento della fioritura (1).

Descrizione

Pianta erbacea perenne aromatica, alta fino ad 1 m; completamente glabra, verde o talvolta glauca. Fusto rotondeggiante, con 2 ali, eretto e ramificato all'apice. Foglie ovali, lineari-oblunghe, generalmente ellittiche, subcordate, piane o più o meno revolute al margine, con ghiandole pellucide e talvolta un certo numero di ghiandole puntiformi nere o marroni. Fiori numerosi, a costituire un'infiorescenza composta cimoso generalmente a pannocchia. Petali da oblungi ad oblungo-ellittici, inequilaterali con numerose ghiandole puntiformi. Seme lungo 1 mm, cilindrico, marrone, con minute perforazioni disposte longitudinalmente (2, 8, 9).

Parte utilizzata: estremità fiorite o parti aeree

Aspetto generale

Fusti glabri da giallo-verdastri a giallo-brunastri, ramificati, con 2 ali, cilindrici con 2 bande longitudinali equidistanti. Foglie glabre, generalmente sessili, opposte, grigio-verdastre, ovali, lunghe 8-35 mm, con margini interi; margine della lamina spesso più o meno revoluta. Ghiandole puntiformi nero-marroni spesso presenti lungo i margini; numerose ghiandole pellucide su tutta la superficie. Fiori di 2 cm di diametro, regolari, che formano all'apice dei fusti un'infiorescenza composta cimoso generalmente a pannocchia. I fiori sono costituiti da 5 sepali verdi lanceolati con ghiandole puntiformi nere sul margine; 5 petali giallo dorati, con numerose ghiandole puntiformi sui margini; e 3 fascetti di stami, ciascuno suddiviso in un certo numero di stami giallo dorati. Antere con una singola macchiolina all'apice, pigmentata di scuro. Ovario allungato e conico, placentazione parietale, sormontato da 3 stili. Frutto capsula triloculare contenente numerosi semi bruni cilindrici (1-3, 9).

Proprietà organolettiche

Lieve odore aromatico e balsamico; sapore amaro e acre (9-11).

Esame microscopico

Sezione trasversale del fusto circolare, che presenta due marginature laterali corrispondenti alle due bande longitudinali. Dall'esterno all'interno si vedono: strato epidermico formato da grandi cellule poligonali; strato collenchimatico continuo, leggermente più sviluppato in corrispondenza delle 2 marginature laterali; parenchima corticale contenente druse di ossalato di calcio; un anello di floema continuo, ben separato dallo xilema, che consiste di ampi vasi e di un parenchima lignificato con cambio visibile; ed un parenchima midollare lacunoso. Tasche secretrici per lo più invisibili, raramente presenti a livello dell'endoderme. La sezione della pagina superiore della foglia mostra cellule poligonali con pareti anticlinali sinuose, leggermente granulose; cellule della pagina inferiore più piccole, pareti anticlinali più ondulate con frequenti stomi paracitici, talvolta anomocitici; cuticola liscia, più spessa sulla pagina superiore; cellule epidermiche delle nervature allungate ed a parete liscia, occasionalmente granulose. Mesofillo costituito da un singolo strato di palizzata e da grandi ghiandole oleifere. La nervatura centrale mostra un singolo fascio collaterale con una ristretta zona di xilema lignificato. Le caratteristiche microscopiche dei sepali ricordano quelle della foglia. Cellule epidermiche dei petali strette, allungate, a parete sottile, con pareti anticlinali lisce sul lato esterno ed ondulate su quello interno. Stami con strato meccanico della parete dell'antera lignificato; cellule del filamento allungate, a parete sottile, con cuticola striata. Granuli di polline sferici od ellittici, 20-28 µm di diametro, con 3 pori germinativi ed esina liscia. Cellule dell'ovario piccole e poligonali, con sottostanti ghiandole oleifere. Testa (tegumento esterno) dei semi marrone, con cellule esagonali a parete ispessita (2, 3, 9).

Droga in polvere

Verde-giallastro o verde-brunastro. Abbondanti frammenti di foglie, la maggior parte contenente le grandi caratteristiche ghiandole oleifere che producono l'ipericina, con contenuto da bruno a rosso. Frammenti dell'epidermide delle foglie, la pagina superiore con cellule punteggiate a parete ispessita e leggermente sinuosa, e la pagina inferiore con cellule sinuose e stomi paracitici; frammenti del mesofillo con grandi tasche secretrici sferiche, brillanti, contenenti goccioline di olio fortemente rifrangenti; frammenti di parenchima a palizzata; frammenti del fusto con vasi spiraleto-reticolati, a punteggiature areolate, lunghe fibre con pareti spesse, parenchima del legno, ed un piccolo numero di cellule del midollo con parete ispessita con punteggiature caratteristiche; frammenti dei petali costituiti da cellule rettangolari allungate con ispessimenti nodulari irregolari e grandi tasche secretrici da sferoidali ad ovali contenenti numerose goccioline gialle; frammenti delle antere; granuli di polline di 20-28 μm di diametro, lisci, sferici od ellittici, con 3 pori germinativi; druse di ossalato di calcio (1, 2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, cromatografia su strato sottile per la presenza dei composti caratteristici (ipericina, pseudoipericina, acido clorogenico, iperoside (1, 9-11). Inoltre, è disponibile anche un metodo di cromatografia liquida-spettrometria di massa (12). La determinazione della presenza dell'iperforina e della rutina in *Herba Hyperici* viene impiegata per differenziare *Hypericum perforatum* dalle altre specie di *Hypericum* (13).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (13).

Materiali organici estranei

Non più del 3% di rami di diametro superiore a 5 mm (1) e non più del 2% di altri materiali estranei (1, 3).

Ceneri totali

Non più del 7% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2,5% (9).

Ceneri solforiche

Non più del 2,5% (9).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 12% (9).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1, 3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (14) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (13) e sui residui dei pesticidi (15).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Altri tests di purezza

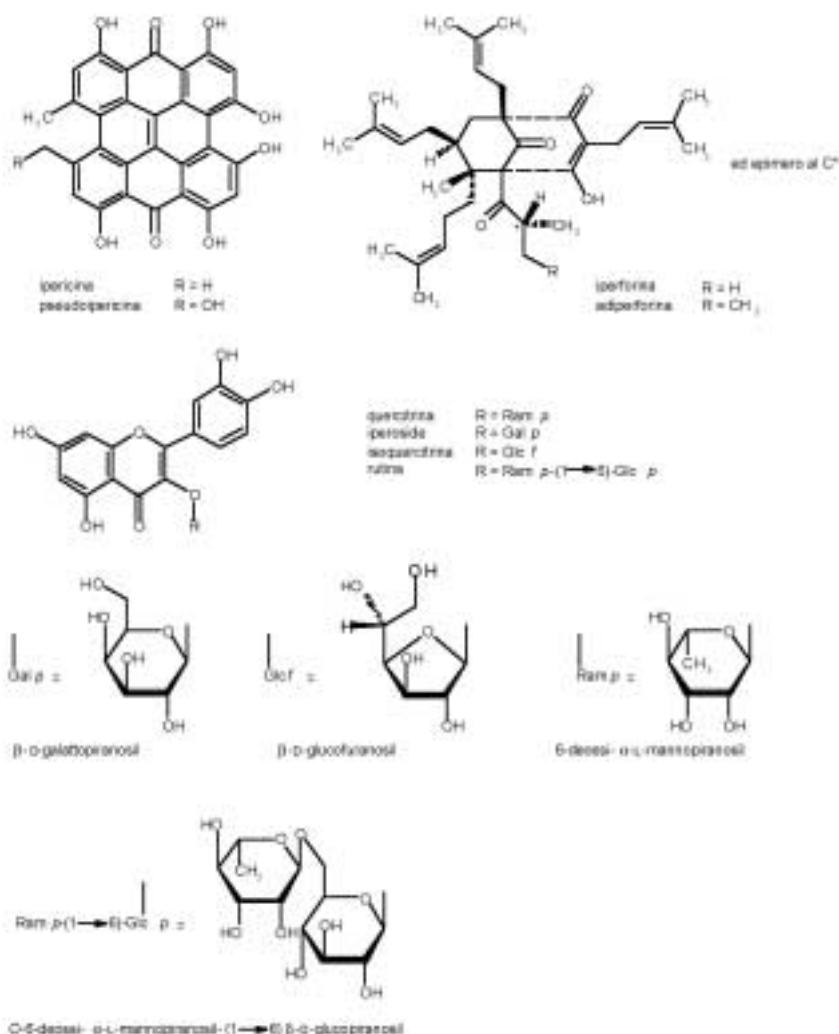
Tests chimici e determinazione dei materiali di estrazione solubili in alcool da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,08% di ipericine determinate spettrofotometricamente e calcolate come ipericina (1). La determinazione quantitativa può essere anche effettuata mediante cromatografia liquida a elevata risoluzione (2, 16).

Principali costituenti chimici

Fra i principali costituenti chimici caratteristici figurano i naftodiantroni (ipericina e pseudoipericina, che contano complessivamente per lo 0,05-0,30%), i floroglucinoli iperforina e adiperforina; i flavonoidi (iperoside, quercitrina, isoquercitrina e rutina, che contano complessivamente per il 2-4%) e i tannini catechinici (7-15%) (2, 4, 7, 17). Le strutture chimiche dei costituenti più rappresentativi vengono illustrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento sintomatico degli episodi depressivi di lieve e moderata gravità (rispettivamente classificati come F32.0 ed F32.1 nell'*International statistical classification of diseases and related health problems, Tenth revision (ICD-10)*) (18) (19-34).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Esternamente per il trattamento di ferite, scottature e ulcerazioni della pelle (8, 32). Applicazione topica per il trattamento delle infezioni virali (33).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come antiflogistico per il trattamento dell'infiammazione dei bronchi e del tratto urogenitale; trattamento delle malattie biliari, dell'irritazione della vescica, del raffreddore, del diabete mellito, della dispepsia, delle emorroidi, della nevralgia, degli attacchi di emicrania e di sciatica e delle ulcere (5, 8). Trova impiego anche come diuretico, emmenagogo e antimalarico (5, 8).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antidepressiva

Studi comportamentali, condotti principalmente nei roditori, hanno dimostrato l'attività antidepressiva di *Herba Hyperici* attraverso la valutazione delle attività esplorativa e locomotoria degli animali in un ambiente sconosciuto (34, 35). La somministrazione intragastrica a gerbilli maschi di un estratto della pianta con etanolo al 95% (2 mg/kg di peso corporeo) ha inibito lo stato depressivo indotto dalla clonidina. La somministrazione intragastrica dell'estratto a topi maschi (5 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato l'attività esplorativa in ambiente nuovo e ha significativamente aumentato in modo dose-dipendente la durata del sonno indotto dai narcotici; l'estratto ha dimostrato di esercitare un'azione antagonista sugli effetti indotti dalla somministrazione della reserpina. Analogamente agli antidepressivi standard, l'estratto (6 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato dopo una singola dose l'attività dei topi nel test del waterwheel; la somministrazione prolungata (6 mg/kg di peso corporeo al giorno per 3 settimane) ha diminuito l'aggressività di topi maschi socialmente isolati (35). La somministrazione intraperitoneale ai topi di un estratto della pianta con etanolo al 50% (250 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato la latenza della risposta nel test del tail flick e ha significativamente aumentato il tempo di nuoto nel test del nuoto forzato ($P < 0,05$), il tempo di stazionamento sul rotarod ($P < 0,005$) e l'attività esplorativa ($P < 0,05$) (36). Significative e dose-dipendenti attività antidepressive sono state osservate nel behavioural despair test e nel learned helplessness paradigm in ratti trattati intragastricamente con un estratto della droga con anidride carbonica contenente il 38,8% di iperforina (30 mg/kg di peso corporeo) o con un estratto etanologico contenente il 4,5% di iperforina (300 mg/kg di peso corporeo) ($P < 0,001$). I risultati ottenuti erano paragonabili a quelli conseguenti alla somministrazione di imipramina (10 mg/kg di peso corporeo) (37). La somministrazione intragastrica di un estratto etanologico contenente il 4,5% di iperforina (50, 150 e 300 mg/kg di peso corporeo al giorno per 3 giorni) o di un estratto con anidride carbonica privo di ipericina ma contenente il 38,8% di iperforina (5, 15 e 30 mg/kg di peso corporeo al giorno per 3 giorni) ha esercitato nei roditori (topi e ratti) una simile attività antidepressiva (38, 39). Allo stesso intervallo di dosi, l'estratto etanologico ha potenziato le risposte comportamentali dopaminergiche, mentre questi effetti sono risultati o assenti oppure meno pronunciati nei roditori trattati con l'estratto con anidride car-

bonica. Diversamente, gli effetti serotoninergici dell'estratto con anidride carbonica sono risultati più pronunciati di quelli indotti dall'estratto etanolic (38). La somministrazione intragastrica ai topi di un estratto metanolico contenente sia ipericina che pseudoipericina (500 mg/kg di peso corporeo) ha provocato un aumento dose-dipendente del sonno indotto dalla ketamina e ha anche aumentato la temperatura corporea. L'estratto ha anche diminuito il tempo di immobilità nel tail suspension test e nel test del nuoto forzato, che sono entrambi considerati indicativi dell'attività antidepressiva (40). La somministrazione intragastrica di un estratto della pianta con etanolo al 50% ha prolungato il sonno indotto da pentobarbital (13,25 mg/kg di peso corporeo) e ha provocato la depressione del sistema nervoso centrale nei topi maschi (25,50 mg/di peso corporeo). Gli effetti osservati erano simili a quelli verificatisi nei topi trattati con il diazepam (2 mg/kg di peso corporeo) (41). L'identificazione nelle urine di metaboliti di amine biogene in vari modelli animali ha permesso di stabilire una correlazione fra l'escrezione del 3-metossi-4-idrossifenilglicole, il principale metabolita della noradrenalina, con l'inizio dell'attività terapeutica antidepressiva (42).

Un estratto idroalcoolico della pianta ha inibito *in vitro* in una preparazione di sinaptosomi del cervello di topo il binding della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) con i suoi recettori (50 $\mu\text{mol/l}$) ed effetti simili sono stati osservati in esperimenti *ex vivo* (43). In altri studi, estratti idroalcoolici della pianta hanno inibito la ricaptazione della serotonina (IC_{50} 6,2-25,0 $\mu\text{g/ml}$) (44, 45) e hanno inibito *in vitro* sia la ricaptazione dell'acido γ -aminobutirrico (GABA) (IC_{50} 1 $\mu\text{g/ml}$) che il legame con il recettore GABA di tipo A (IC_{50} 3 $\mu\text{g/ml}$) (46).

Un estratto idroalcoolico dei fiori freschi e dei boccioli di *H. perforatum* (contenente lo 0,1% di ipericina) è stato sottoposto ad una serie di esperimenti su 39 tipi recettoriali e due enzimi. Lo spiazzamento di radioligandi dai recettori di almeno il 50% o l'inibizione del 50% dell'attività della monoamino ossidasi (MAO) sono state considerate dimostrazioni di attività. L'estratto ha esibito una specifica affinità per i recettori del GABA (di tipo A e B), della serotonina, delle benzodiazepine e dell'inositolo trifosfato e un'affinità non specifica per i recettori dell'adenosina e ha inibito gli enzimi MAO di tipo A e B. L'ipericina pura ha mostrato la mancanza di significativa attività inibente i MAO (tipo A e B) a concentrazioni fino a 10 $\mu\text{mol/l}$ ed è risultata possedere affinità solo per i recettori dell'*N*-metil-D-aspartato (NMDA) nelle membrane del proencefalo di ratto (47).

Un estratto etanolic della pianta ha inibito il legame di un radioligando con i recettori NMDA, GABA tipo A e GABA tipo B (IC_{50} 7,025, 3,240 e 3,310 $\mu\text{g/ml}$ rispettivamente). L'estratto ha anche inibito *in vitro* la captazione sinaptosomale del GABA e dell'L-glutammato (IC_{50} 1,11 e 21,25 $\mu\text{g/ml}$ rispettivamente) (48).

Un estratto metanolico o con anidride carbonica della pianta e l'iperforina pura hanno inibito significativamente *in vitro* la captazione sinaptosomale della serotonina, noradrenalina, dopamina, L-glutammato e GABA (49). L'estratto con anidride carbonica (contenente il 38,8% di iperforina) è risultato più attivo dell'estratto metanolico (contenente il 4,5% di iperforina) a causa della più elevata concentrazione in iperforina. L'inibizione è risultata molto più pronunciata con l'iperforina

pura, con il seguente ordine di affinità: noradrenalina $\geq$ dopamina $>$ GABA $\geq$ serotonina $\gg$ glutammato (IC_{50} 0,043-0,445 μ g/ml) (49, 50). Né l'iperforina né l'estratto con anidride carbonica hanno inibito l'attività degli enzimi MAO di tipo A o B a concentrazioni fino a 50 μ g/ml (49).

Un estratto metanolico dei fiori essiccati di *H. perforatum* ha inibito il legame del flumazenil marcato con i siti delle benzodiazepine del recettore GABA in preparazioni *in vitro* di cervello di ratto (IC_{50} 6,83 μ g/ml) (51). Il numero dei recettori serotoninergici 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} è significativamente aumentato nel cervello di ratti trattati giornalmente e per 26 settimane con un estratto etanolic della pianta (2,7 g/kg di peso corporeo), mentre l'affinità per entrambi questi recettori è rimasta inalterata. Questi dati suggeriscono che la somministrazione prolungata dell'estratto abbia indotto la sovraregolazione dei recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} (52). L'affinità dell'ipericina per 30 tipi recettoriali e siti di ricaptazione è stata determinata *in vitro*. A 1 μ mol/ml, il composto ha inibito meno del 40% il legame di specifici ligandi con tutti i siti presi in considerazione, eccezione fatta per il legame con i recettori sigma e dell'acetilcolina (53).

Il meccanismo dell'effetto antidepressivo di Herba Hyperici non è ben compreso. I primi studi sono stati focalizzati sull'inibizione degli enzimi MAO e catecol-O-metiltransferasi (COMT), che sono responsabili del catabolismo delle amine biogene come la serotonina. Gli studi iniziali hanno quindi investigato *in vitro* l'inibizione delle MAO impiegando una serie di xantoni isolati da estratti della pianta (54, 55). Negli studi successivi, è stato osservato che l'ipericina ha inibito *in vitro* l'enzima MAO di tipo A (IC_{50} $6,8 \times 10^{-5}$ mol/l) e di tipo B (IC_{50} $4,2 \times 10^{-5}$ mol/l) nei mitocondri di cervello di ratto (56). Tuttavia, l'analisi della frazione contenente l'ipericina impiegata per questo studio ha rivelato che almeno per il 20% era composta da altri costituenti, inclusi alcuni derivati flavonoidi (8). Le frazioni contenenti xantoni di un estratto idroalcolico di *H. perforatum*, ma prive di ipericina e tannini, hanno mostrato una significativa capacità di inibire *in vitro* l'attività MAO di tipo A (che è specifico per la serotonina) (57). In altri esperimenti, solo l'aglicone flavonico quercitrina e il derivato xantonico noretiriolo hanno inibito significativamente l'enzima MAO di tipo A (57-59). È stato quindi escluso che sia l'ipericina il costituente attivo ed è stato invece riportato che sono i flavonoli e l'1,3,6,7-tetraidrossixantone i costituenti attivi di un estratto grezzo della pianta (57-59). Gli studi di modellistica molecolare dei costituenti della pianta hanno poi indicato che più probabilmente sono i flavonoidi i potenziali candidati come MAO-inibitori, perché le loro strutture sono simili a quelle degli inibitori noti dell'enzima MAO di tipo A toloxotone e brofaromina (60).

È stata determinata in esperimenti *in vitro* e *in vivo* l'attività MAO-inibente di sei frazioni di estratti idroalcolici. L'inibizione *in vitro* della MAO di tipo A in omogeneizzati di cervello di ratto ha potuto essere vista solo alle concentrazioni di 1-10 mmol/l di un estratto grezzo o di una frazione ricca di flavonoidi. In studi *ex vivo* su ratti albi, né l'estratto grezzo né le frazioni contenenti xantoni hanno inibito le MAO di tipo A o le MAO di tipo B dopo la somministrazione intraperitoneale

¹ La concentrazione molare è stata calcolata sulla base di un peso molecolare medio di 500 (62).

di 300 mg/kg di peso corporeo dell'estratto o di 1-10 mmol/l delle frazioni. Inoltre, l'ipericina pura non ha inibito la MAO di tipo A né *in vitro* e neppure *ex vivo* (61).

Gli effetti *in vitro* dell'ipericina, di un estratto etanolic o di frazioni dell'estratto sono state saggiate per l'inibizione degli enzimi MAO e COMT ricavati dal fegato di cavia. L'inibizioni delle MAO sono state viste con l'ipericina (1 mmol/l)¹, con l'estratto etanolic (0,1 mmol/l), e con una frazione contenente ipericine e flavonoli (0,01 mmol/l). Una debole inibizione dell'enzima COMT è stata osservata con l'ipericina e con l'estratto etanolic (entrambi alla concentrazione di 1 mmol/l), mentre due frazioni contenenti flavonoli e xantoni hanno maggiormente inibito la COMT a 0,01 mmol/l (62). Tuttavia, le concentrazioni inibenti osservate durante questo studio sembrano essere troppo elevate per rivestire un qualche significato clinico.

Altri possibili meccanismi dell'effetto antidepressivo di Herba Hyperici includono la sua capacità di modulare la produzione di mediatori dell'infiammazione come le citochine e le interleuchine in particolare. Una marcata soppressione del rilascio dell'interleuchina-6 (IL-6) è stata osservata in campioni di sangue di pazienti depressi trattati con l'estratto di *H. perforatum* (63). IL-6 è coinvolta nella modulazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) nel sistema nervoso/immunitario aumentando i livelli degli ormoni surrenalici che svolgono un ruolo nella depressione.

Effetto sulla contrazione della muscolatura liscia

Un estratto con etanolo al 95% o tintura della pianta (200 µg/ml) ha inibito le contrazioni della muscolatura liscia indotte dal bario e dall'istamina in preparazioni *in vitro* di ileo di cavia (64) e le contrazioni dell'intestino di gatto e di topo (65). Un estratto con etile acetato della pianta (0,1 mg/ml) ha inibito *in vitro* le contrazioni dell'arteria coronaria di cavia indotte da cloruro di potassio e dall'istamina (66).

Attività antibatterica e antivirale

Un estratto metanolic di Herba Hyperici ha inibito la crescita *in vitro* di *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus oxford* e *Staphylococcus aureus* (MIC 0,31-1,25 mg/ml) (67). Estratti della pianta con acetone, acqua bollente o acetato di etile sono risultati attivi *in vitro* contro il virus dell'influenza di tipo A2 (Mannheim 57), l'Herpes simplex di tipo 2, il virus della poliomielite di tipo II e il virus vaccinico di tipo 2 (68, 69). Tuttavia, un decotto o un estratto idroalcolico degli steli essiccati di *H. perforatum* non sono risultati attivi *in vitro* contro Herpes simplex di tipo 1 o 2 o contro HIV (100 µg/ml) (70). L'attività *in vitro* dell'ipericina è stata dimostrata contro il virus della leucemia murina di Friend, il virus dell'epatite B, il cytomegalovirus murino, il cytomegalovirus umano (ceppo Davis), il virus parainfluenzale di tipo 3, il virus di Sindbis, il virus vaccinico, il virus della stomatite vescicolare e il virus dell'anemia infettiva equina (71-77). L'ipericina e la pseudoipericina hanno inibito *in vitro* anche Herpes simplex di tipo 1 e 2 e HIV-1 (75, 77-83). L'ipericina ha inibito

¹ La concentrazione molare è stata calcolata sulla base di un peso molecolare medio di 500 (62).

in vitro l'attività della trascrittasi inversa di HIV (IC_{50} 0,77mmol/l) (74, 80, 84) e ha inibito i virus Herpes simplex, della leucemia murina di Rauscher e della leucemia murina di Friend nel topo dopo somministrazione endovenosa, intraperitoneale o intragastrica (80-82). La somministrazione intraperitoneale al topo di un estratto acquoso al 5% della pianta ha esercitato un'attività virucida contro il virus dell'encefalite da zecche (85). L'ipericina ha mostrato un'attività *in vitro* marginale contro la leucemia murina di Molony e non ha mostrato un'attività selettiva contro Herpes simplex, il virus influenzale di tipo A, l'adenovirus o il poliovirus (82). Tuttavia, l'incubazione dei virus con l'ipericina prima dell'inoculo dell'infezione è risultata in un'attività virucida contro tutti i virus forniti di envelope saggiati (IC_{50} 1,56-25 μ g/ml), ma non contro i virus senza envelope (82). L'attività antivirale dell'ipericina sembra coinvolgere un processo di fotoattivazione che origina un singoletto di ossigeno che inattiva sia la fusione virale che la formazione del sincizio (72, 75, 86).

Inibizione della proteina chinasi C

Numerosi studi *in vitro* hanno dimostrato che l'ipericina è un potente inibitore della proteina chinasi C (87-92). Il trattamento con l'ipericina di linee cellulari di glioma ha inibito la crescita delle cellule e ne ha indotto la morte a causa della inibizione della proteina chinasi C (93). L'inibizione dell'attività del recettore tirosina chinasi del fattore di crescita epidermale causata dall'ipericina può essere correlata con gli effetti antivirale e antineoplastico esercitati dal composto (89, 94). L'inibizione della proteina chinasi C può contribuire all'effetto antiinfiammatorio di *Herba Hyperici*, poiché l'ipericina ha inibito anche il rilascio di acido arachidonico e del leucotriene B₄ (94).

Riparazione delle ferite

L'applicazione topica alla pelle di cavie e di conigli di un estratto acquoso al 20% della droga ha accelerato la guarigione di ferite indotte sperimentalmente (95, 96). La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto delle foglie essiccate con etanolo al 60% (0,1 ml/animale) ha accelerato la guarigione di ferite sperimentalmente indotte aumentando la forza e l'entità della contrazione delle ferite stesse e la riepitelizzazione (97).

Farmacologia clinica

Attività antidepressiva

Studi clinici non controllati

La sicurezza e l'efficacia della somministrazione orale di *Herba Hyperici* è stata valutata in più di 5.000 pazienti coinvolti in studi clinici o oggetto di casistiche (22, 23, 31, 98). Uno studio di monitoraggio è stato condotto su 3.250 pazienti, il 49% dei quali è stato inizialmente diagnosticato come affetto da lieve depressione, il 46% da depressione di moderata gravità e il 3% da grave depressione. I pazienti sono stati trattati tre volte al giorno con 300 mg di un estratto della pianta con metanolo all'80% essiccato e valutati dopo 2 e 4 settimane di terapia. Dopo il trat-

tamento, l'80% dei pazienti è migliorato o è risultato asintomatico, mentre il 13-16% è rimasto invariato o è peggiorato. Reazioni avverse lievi sono state osservate nel 2,4% dei pazienti (31). Uno studio post-marketing è stato condotto su 2.404 pazienti con lievi o moderati sintomi di depressione, i quali sono stati trattati giornalmente e per 4-6 settimane con 2-4 capsule di un estratto metanolico della pianta (equivalenti a 0,6-1,8 mg di ipericine totali). Nel 77% dei pazienti, il miglioramento sintomatico è stato valutato da buono a molto buono, mentre è stato valutato soddisfacente nel 15% (99). Gli effetti di un estratto etanolico della pianta sull'elettroencefalogramma (EEG) di 40 pazienti depressi sono stati determinati dopo la somministrazione di una dose giornaliera (equivalente a 0,5 mg di ipericine totali o a 1,4 g della droga) per 4 settimane. Sono stati osservati un aumento dell'attività teta, una diminuzione dell'attività alfa e nessun cambiamento dell'attività beta, la qual cosa indica l'induzione di un effetto rilassante (100). In 13 soggetti sani trattati giornalmente per 3 settimane con un estratto idroetanolico della pianta (dose giornaliera equivalente a 0,53 mg di ipericine totali) è stato osservato un significativo aumento della concentrazione plasmatica della melatonina (101). Dopo 2 ore dalla somministrazione a sei donne con sintomi di depressione di un estratto etanolico standardizzato della pianta è stato osservato un significativo aumento della concentrazione urinaria di neurotrasmettitori (42).

Rassegne di studi clinici

Risultano pubblicati i risultati di oltre 28 studi clinici controllati riguardanti la somministrazione orale di *Herba Hyperici*. Dodici di questi studi, che hanno coinvolto 950 pazienti, sono stati condotti impiegando un estratto etanolico della pianta, mentre gli altri 16 studi su 1.170 pazienti hanno usato un estratto secco con metanolo all'80% (26). Una rassegna sistematica e meta-analisi di 23 studi clinici randomizzati che hanno coinvolto 1.757 pazienti ha valutato l'efficacia della pianta nel trattamento sintomatico della depressione di lieve e moderata gravità. Venti studi erano in doppio cieco, due erano in cieco singolo e due erano studi aperti. Quindici studi su 1.008 pazienti complessivi erano contro placebo e otto studi su 749 pazienti erano di confronto con altri farmaci antidepressivi. Con l'eccezione di due studi, il periodo di trattamento è stato di 4-8 settimane. Il dosaggio quotidiano è variato da 0,4 a 2,7 mg di ipericina in 300-1000 mg di un estratto standardizzato della pianta. Diciassette studi hanno impiegato per la valutazione dell'efficacia la Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton Depression Rating Scale), che è principalmente focalizzata sui sintomi somatici, mentre 12 studi hanno impiegato la Clinical Global Impression Scale. Questa ultima scala si basa sull'analisi dei livelli di gravità della malattia valutati dagli sperimentatori, sul miglioramento complessivo dei pazienti e sull'efficacia. La meta analisi ha concluso che la pianta è significativamente superiore al placebo ed ugualmente efficace di antidepressivi classici come la maprotilina o l'imipramina (75 mg tre volte al giorno). Nei pazienti trattati con la pianta sono stati osservati meno effetti collaterali (19,8%) rispetto ai pazienti che hanno ricevuto gli antidepressivi standard (52,8%) (21).

È stata effettuata una rassegna sistematica di 18 studi controllati che hanno impiegato estratti etanolici oppure metanolici della pianta per il trattamento della depressione. Dodici degli studi (nove contro placebo e tre di confronto) hanno risposto ai criteri di inclusione nello studio e sono stati utilizzati per l'analisi dei risultati. I dati cumulativi raccolti con l'impiego della Hamilton Depression Rating Scale hanno mostrato che gli estratti della pianta sono superiori al placebo nel trattamento sintomatico della depressione. I risultati degli studi di confronto con la maprotilina (75 mg/die), con l'imipramina (50-75 mg/die) e con altri antidepressivi standard suggeriscono che questi farmaci e gli estratti della pianta abbiano lo stesso profilo terapeutico. Fra i difetti riscontrati in questi studi figurano il mancato impiego dell'analisi intention to treat, il mancato controllo della compliance e l'insufficiente descrizione dell'estratto o del placebo impiegati (19).

Una rassegna di 12 studi clinici in doppio cieco e contro placebo e di tre di confronto ha valutato l'efficacia della pianta nel trattamento degli stati depressivi di lieve e moderata attività e la metodologia sperimentale impiegata. La rassegna ha concluso che l'attività antidepressiva di un estratto standardizzato della pianta (300 mg standardizzati a contenere 0,9 mg di ipericina per tre volte al giorno per 4-8 settimane) è sufficientemente dimostrata. Tuttavia, ha anche concluso che non sono stati effettuati studi di dose finding e che mancano gli studi su pazienti ospedalizzati con depressione grave o su pazienti con depressione endogena. Le dosi giornaliere di 75 mg di maprotilina o di 30 mg di amitriptilina impiegate nei tre studi di confronto sono state giudicate troppo basse. La rassegna ha anche concluso che è necessaria la conduzione di ulteriori studi di maggiore durata e in confronto con dosi più elevate di antidepressivi standard (27).

È stato condotto uno studio multicentrico randomizzato e in doppio cieco con lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di una dose giornaliera di 900 mg di un estratto idroalcolico della pianta o di 75 mg di amitriptilina. Dopo 1 settimana di trattamento preliminare con placebo, 159 pazienti sono stati trattati per 6 settimane con 300 mg dell'estratto o con 25 mg di amitriptilina tre volte al giorno. I pazienti sono stati valutati prima e dopo il trattamento. Il punteggio della Hamilton Depression Rating Scale è passato da 20 a 10 nei pazienti trattati con l'estratto e da 21 a 6 nei pazienti trattati con amitriptilina ($P < 0,05$). Il punteggio della Montgomery-Asberg Rating Scale for Depression è cambiato da 27 a 13 nei pazienti trattati con l'estratto e da 26 a 6,5 nei pazienti trattati con amitriptilina ($P < 0,05$). Differenze simili sono state osservate in entrambi i gruppi nella Clinical Global Impression Scale (29). L'efficacia di un estratto della pianta con etanolo all'80%, standardizzato ed essiccato (contenente lo 0,3% di ipericina), è stata confrontata con quella dell'imipramina in uno studio multicentrico randomizzato e in doppio cieco condotto su 209 pazienti affetti da episodi depressivi ricorrenti, che al momento soffrivano di uno stato depressivo grave ma senza sintomi psicotici (18). I pazienti sono stati trattati giornalmente e per 6 mesi con 1800 mg di estratto o con 150 mg di imipramina. La valutazione dei pazienti prima e dopo il trattamento ha fatto registrare i cambiamenti riportati qui di seguito. Nella Hamilton Depression Rating Scale: il punteggio è passato da 25,3 a 14,4 nei pazienti trattati

con l'estratto e da 26,1 a 13,4 nei pazienti trattati con imipramina ($P < 0,021$). Nella von Zerssen Depression Scale: il punteggio è passato da 28,9 a 13,6 nei pazienti trattati con l'estratto e da 26 a 6,5 nei pazienti trattati con imipramina ($P < 0,05$). I risultati con l'impiego della Clinical Global Impression Scale hanno mostrato un trend in favore dell'imipramina. Nonostante l'efficacia dell'estratto non sia risultata significativamente differente da quella dell'imipramina, l'analisi dei sottogruppi di pazienti ha dimostrato che la pianta è stata più efficace nei pazienti con depressione di moderata gravità (28).

Uno studio multicentrico prospettico, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un estratto etanolic standardizzato della pianta nel trattamento di 151 pazienti con episodi depressivi di lieve e moderata gravità (rispettivamente classificati come F32.0 e F32.1 nella ICD-10 (18). I pazienti hanno ricevuto due volte al giorno una compressa contenente 250 mg dell'estratto (equivalenti a 1 mg di ipericina) oppure un placebo per 6 settimane. Per la valutazione primaria dell'efficacia è stata assunta la Hamilton Depression Rating Scale e per la valutazione delle variabili secondarie la risk-benefit Clinical Global Impression Scale I-III e la Visual Analogue Scale (un test validato di autovalutazione da parte dei pazienti). Sono state osservate diminuzioni nei punteggi della Hamilton Depression Rating Scale nel 56% dei pazienti trattati con l'estratto, mentre le diminuzioni sono state osservate solo nel 15% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo (24). Uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza di due estratti della pianta che differivano nel contenuto in iperforina (0,5% o 5,0% di iperforina) in 147 pazienti con depressione da lieve a moderata classificata secondo il *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. (DSM-IV), dell'American Psychiatric Association (102). I pazienti hanno ricevuto giornalmente per 24 giorni 900 mg di uno o dell'altro degli estratti oppure il placebo. I pazienti che hanno ricevuto l'estratto contenente il 5% di iperforina hanno mostrato la maggiore diminuzione del punteggio della Hamilton Depression Rating Scale (una riduzione rispetto al placebo di 10,3 punti; $P < 0,004$). È stata invece osservata una riduzione di 8,5 punti dopo il trattamento con l'estratto contenente lo 0,5% di iperforina e una riduzione di 7,9 punti nei pazienti del gruppo placebo (20).

In uno studio in doppio cieco, contro placebo e con disegno crossover, 12 volontari sani trattati con un estratto idrometanolico secco della pianta (300 mg tre volte al giorno per 4 settimane) hanno mostrato un miglioramento nella qualità del sonno e un aumento delle fasi di sonno profondo (25).

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo condotto su 54 volontari sani ha valutato gli effetti farmacodinamici centrali di due estratti della pianta con differenti contenuti di iperforina (0,5% o 5,0%) ma uguale contenuto di ipericina. I volontari hanno ricevuto per 8 giorni una dose giornaliera di 900 mg dell'uno o dell'altro estratto (300 mg tre volte al giorno) oppure un placebo. Ai giorni 1 e 8 di trattamento, i volontari sono stati sottoposti ad elettroencefalogramma topografico quantitativo (qEEG) come indicatore di una attività farmacologica indotta dal trattamento. Effetti farmacodinamici centrali riproducibili

sono stati osservati fra le 4 e 8 ore dopo l'inizio del trattamento e sono stati confermati il giorno 8. L'estratto contenente il 5% di iperforina ha confermato una marcata tendenza a provocare maggiori aumenti nelle delle correnti basali qEEG rispetto all'estratto contenente lo 0,5% di iperforina. I più elevati outputs basali sono stati osservati il giorno 8 nelle frequenze delta-, teta- e alfa-1. I volontari trattati con l'estratto contenente il 5% di iperforina hanno avuto rispetto al placebo un aumento delle correnti qEEG della frequenza delta- dopo una dose singola e delle frequenze teta- e alfa-1 dopo 8 giorni di trattamento (103).

In uno studio in doppio cieco, contro placebo e con disegno crossover, 12 volontari sani sono stati trattati per 6 settimane con 900 mg giornalieri (300 mg tre volte al giorno) di un estratto idrometanologico secco della pianta e sono stati poi osservati gli effetti EEG. Sono stati dimostrati una riduzione dell'attività alfa e delle latenze audiovisive nei potenziali evocati e un aumento delle attività beta e teta (104). Un altro studio clinico randomizzato e in doppio cieco condotto su 24 volontari sani ha confrontato gli effetti di un estratto idrometanologico secco della pianta e quelli della maprotilina sull'EEG a riposo e sulle latenze audiovisive nei potenziali evocati. Dopo 4 settimane di trattamento, è stato osservato un aumento delle attività teta- e beta-2 nei volontari trattati con 900 mg dell'estratto idrometanologico (300 mg tre volte al giorno), mentre nei volontari trattati con 30 mg di maprotilina (10 mg tre volte al giorno) è stata osservata una diminuzione nell'attività teta- (105). L'estratto ha anche indotto un aumento del sonno profondo, come dimostrato dall'analisi visiva delle fasi del sonno e dall'analisi automatica dell'EEG a onde lente. Il sonno REM non è stato influenzato (25).

Uno studio randomizzato in cieco singolo ha valutato l'efficacia della pianta nel trattamento dei disturbi affettivi stagionali (SAD) in congiunzione con la terapia luminosa. Venti pazienti affetti da SAD sono stati trattati per 4 settimane con 900 mg giornalieri (300 mg tre volte al giorno) di un estratto idroalcolico della pianta in combinazione con l'esposizione alla viva luce (3000 lux) o di luce pallida (< 300 lux). La terapia luminosa è stata effettuata per 2 ore al giorno. Sono state osservate in entrambi i gruppi la significativa riduzione del punteggio della Hamilton Depression Rating Scale senza differenze statisticamente significative fra i due trattamenti (106, 107).

Effetti fotodinamici

Gli effetti fotodinamici dell'ipericina incorporata in un unguento formato da una base idrofila non ionica sono stati valutati dopo applicazione sulla pelle di pazienti con Herpes communis. Il derma infettato dei pazienti trattati è migliorato rapidamente e nella maggioranza dei casi questo effetto è risultato durevole (33).

Farmacocinetica

La farmacocinetica di dosi singole di ipericina e di pseudoipericina è stata determinata in 12 volontari sani maschi. Dopo una dose singola di 300, 900 o 1800 mg di un estratto (equivalenti rispettivamente a 250, 750 o 1500 µg di ipericina e rispettivamente a 526, 1578 o 3156 µg di pseudoipericina), i livelli plasmatici delle ipericine sono stati misurati per 3 giorni mediante cromatografia liquida a elevata risoluzi-

zione. I livelli plasmatici medi sono risultati per le tre dosi somministrate rispettivamente di 1,5, 4,1 e 14,2 ng/ml per l'ipericina e di 2,7, 11,7 e 30,6 ng/ml per la pseudoipericina. L'emivita media dell'ipericina è risultata di 24,8-26,5 ore e di 16,3-36,0 ore quella dell'ipericina. L'ipericina è stata assorbita mediamente in 2,0-2,6 ore e la pseudoipericina in 0,3-1,1 ore. Per somministrazione prolungata (900 mg al giorno), l'equilibrio è stato raggiunto dopo 4 giorni. La concentrazione plasmatica massima media durante l'equilibrio è risultata di 8,5 ng/ml per l'ipericina e di 5,8 ng/ml per la pseudoipericina (108).

Con lo scopo di valutare la farmacocinetica dell'ipericina e della pseudoipericina e i loro effetti fotosensibilizzanti sulla pelle è stato condotto uno studio clinico randomizzato contro placebo su 13 volontari sani, dopo che ai quali è stata somministrata una dose singola del placebo o di 900, 1800 o 3600 mg di un estratto (equivalenti a 0,00, 2,00, 2,81 5,62 o 11,25 mg di ipericine totali [combinazione di ipericina e pseudoipericina], rispettivamente). I livelli plasmatici massimi dell'ipericina osservati dopo 4 ore dalla somministrazione sono stati rispettivamente di 0,28, 61 e 159 ng/l. Prima e 4 ore dopo la somministrazione del farmaco, piccole aree del dorso dei soggetti sono state esposte a dosi crescenti di radiazioni simulanti quelle solari. Non è stato osservato alcun aumento della sensibilità alla luce correlato con la dose somministrata. L'analisi dei risultati a seguito di dosi multiple è stata eseguita sui dati di un solo giorno nel corso del quale 50 volontari avevano ricevuto 3 dosi di 600 mg dell'estratto. È stato osservato un lieve aumento della sensibilità alle radiazioni simulanti la luce solare (109).

In uno studio randomizzato, a quattro bracci, con disegno crossover, non controllato e condotto su sei volontari sani, è stata determinata la farmacocinetica dell'iperforina dopo la somministrazione di una dose singola di 300, 600, 900 o 1200 mg di un estratto alcolico contenente il 5% di questo principio attivo. Il livello plasmatico massimo dell'iperforina (150 ng/ml) è stato raggiunto 3,5 ore dopo la somministrazione della dose di 300 mg dell'estratto. L'emivita dell'iperforina e il tempo medio di residenza sono stati rispettivamente di 9 e 12 ore. La farmacocinetica è risultata lineare fino a 600 mg dell'estratto. Aumentando la dose a 900 e 1200 mg dell'estratto, i valori della massima clearance e l'area sotto la curva sono risultati inferiori a quelli attesi sulla base dell'extrapolazione lineare dei dati relativi alle dosi più basse (110). La farmacocinetica dell'iperforina è stata determinata in nove volontari sani come parte di uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo condotto su 54 soggetti. I soggetti hanno ricevuto una dose singola di 900 mg di un estratto alcolico contenente il 5% di iperforina oppure 300 mg dello stesso estratto tre volte al giorno per 8 giorni. Non è stato osservato accumulo di iperforina nel plasma. Sulla base dei valori sotto la curva ricavati dallo studio per dosi multiple, la concentrazione plasmatica dell'iperforina all'equilibrio è stata stimata approssimativamente in 100 ng/ml (110).

Controindicazioni

Herba Hyperici è controindicata in caso di allergia nota alle piante della famiglia delle Clusiaceae.

Avvertenze

Come nel caso degli altri farmaci antidepressivi, la comparsa degli effetti terapeutici di *Herba Hyperici* può richiedere 2-4 settimane di terapia. Se dopo 6 settimane non viene osservato un significativo effetto antidepressivo, deve essere consultato il medico.

Precauzioni

Generalità

Quando si impiega *Herba Hyperici* devono essere evitati i trattamenti con raggi ultravioletti e le prolungate esposizioni dirette alla luce del sole, perché può verificarsi fotosensibilizzazione negli individui sensibili alla luce (32). (v. Reazioni avverse)

Interazioni con altri farmaci

Sebbene l'ingestione di cibi contenenti elevate concentrazioni di tiramina, come i cibi in salamoia o affumicati e i formaggi, e l'impiego di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, come la fluoxetina, siano controindicati con gli inibitori MAO, mancano dati *in vivo* che dimostrino l'inibizione degli enzimi MAO da parte di *Herba Hyperici* (111, 112). La combinazione di *Herba Hyperici* con altri antidepressivi standard, come gli antidepressivi triciclici o la fluoxetina, non è raccomandabile se non sotto supervisione del medico.

Esistono oggi numerose segnalazioni nella letteratura medica che gli estratti di *Herba Hyperici* inducono gli enzimi epatici che sono responsabili della metabolizzazione dei farmaci, i cui livelli sierici possono risultare ridotti e l'efficacia diminuita (113-117). La somministrazione concomitante della teofillina con un estratto di *Herba Hyperici* abbassa in un paziente stabilizzato i livelli sierici della teofillina stessa ed è necessario aumentare la dose di questo farmaco (113). La somministrazione concomitante di *Herba Hyperici* e di digossina riduce dopo 10 giorni di trattamento le concentrazioni sieriche della digossina (114). È stato osservato un decremento delle concentrazioni sieriche della ciclosporina, del warfarin e del fenprocumone dopo che pazienti avevano aggiunto alla terapia estratti di *Herba Hyperici* (115). L'impiego concomitante di *Herba Hyperici* da parte di cinque pazienti precedentemente stabilizzati con inibitori della ricaptazione della serotonina ha dato luogo a sintomi dovuti ad eccesso di serotonina nel sistema nervoso centrale (116). La Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha segnalato casi di significative interazioni fra *Herba Hyperici* e indinavir, un inibitore della proteasi impiegato per il trattamento delle infezioni da HIV (117). *Herba Hyperici* ha sostanzialmente ridotto le concentrazioni plasmatiche di indinavir a causa dell'induzione dell'enzima del complesso P450 coinvolto nella via metabolica di questo farmaco. Di conseguenza, l'impiego concomitante di *Herba Hyperici* e di inibitori della proteasi o di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa non è raccomandato perché può risultare in concentrazioni subottimali di questi farmaci antiretrovirali con perdita dell'attività virucida e sviluppo di resistenze (117).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

La mutagenicità di estratti idroalcolici di Herba Hyperici contenenti lo 0,2-0,3% di ipericina e 0,35 mg/g di quercetina è stata studiata in vari sistemi *in vitro* e *in vivo* (118-121). Gli studi *in vitro* sono stati effettuati impiegando il test della *Salmonella* di Ames, il test della ipoxantina guanidina fosforibosil transferasi (fino a 4 µl/l), il test dell'unscheduled DNA synthesis (fino a 1,37 µl/l), il test della trasformazione cellulare in cellule embrionali di hamster siriano (fino a 10 µl/l) e lo spot test nel topo (fino a 10 µl/l). I tests *in vivo* hanno incluso il test dell'aberrazione cromosomica con cellule di midollo osseo di hamster cinese (10 ml/kg di peso corporeo) e il test del micronucleo nel midollo osseo di roditori (2 g/kg di peso corporeo, con lavanda gastrica). Sebbene siano stati osservati alcuni risultati positivi nel test di Ames *in vitro* (119, 121), tutti i tests *in vivo* hanno dato esito negativo, indicando che l'estratto idroalcolico non è mutageno negli animali. In uno studio di 26 settimane, la somministrazione intragastrica di un estratto idroalcolico a ratti e cani (900 e 2700 mg/kg di peso corporeo) non ha provocato effetti sulla fertilità, sullo sviluppo dell'embrione o nello sviluppo pre- e post-natale (122).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti le interazioni con ulteriori farmaci o con tests diagnostici, gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, le puerpere o l'uso pediatrico. Di conseguenza, Herba Hyperici non deve essere impiegata in gravidanza, durante l'allattamento o nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

È stata descritta fototossicità nel bestiame dopo l'ingestione di *H. perforatum* durante il pascolo. Tuttavia, le quantità ingerite sono state stimate essere 30-50 volte superiori a quelle terapeutiche normali (123). La fotosensibilizzazione in individui sensibili alla luce è stata dimostrata in uno studio clinico controllato condotto con dosi note di ipericina ed esposizione a radiazioni ultraviolette A e B. I pazienti sono stati trattati per 15 giorni con tre dosi al giorno di 600 mg di un estratto idroalcolico della pianta (contenente 0,24-0,32% di ipericine totali). Un aumento misurabile dell'eritema è stato osservato nei pazienti sensibili alla luce dopo che erano stati esposti alle radiazioni ultraviolette di tipo A. Le concentrazioni plasmatiche di ipericina e pseudoipericina di questi pazienti erano il doppio di quelle osservate durante il trattamento terapeutico normale della depressione (124). Un caso singolo di eritema reversibile dopo esposizione ai raggi ultravioletti B è stato descritto in una paziente che aveva assunto la pianta per 3 anni (125). Un singolo caso di neuropatia acuta è stato descritto in un paziente che aveva assunto la pianta dopo esposizione alla luce solare (126). Studi di monitoraggio del farmaco indicano che gli effetti collaterali della pianta sono rari e moderati e che includono lievi irritazioni gastrointestinali, reazioni allergiche, stanchezza e irrequietezza. Tuttavia, questi studi non sono stati di durata superiore alle 8 settimane (21, 24, 31). Gli studi clinici hanno suggerito che l'impiego della pianta non influisca sulla performance complessiva o sulla capacità di guida (127, 128).

Forme di dosaggio

Droga essiccata per decotti, droga polverizzata o estratti in capsule, compresse, tinture e gocce (2, 7, 32). Le preparazioni topiche includono olii, infusi, impacchi, gel e unguenti. Conservare in contenitori ben chiusi e al riparo della luce (10, 11).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 2-4 g di droga (32). Uso interno: tinture standardizzate o estratti fluidi (23, 98, 100), estratti standardizzati idroetanolici o idrometanolici secchi fino alla dose giornaliera di 900 mg (equivalente a 0,2-2,7 mg di ipericine totali) (19, 21, 22, 27, 31).

Bibliografia

1. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
2. *American herbal pharmacopoeia and therapeutic compendium*. Santa Cruz, CA, American Herbal Pharmacopoeia, 1997.
3. St.John's wort. In: *The United States pharmacopoeia 24: national formulary 19*. Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 2000:2509-2510.
4. Blaschek W et al., eds. *Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Pignatti S. *Flora Italica*, Torino, Unione Tipografica Editrice Torinese, 1982.
7. Bisset NG. *Herbal drugs and phytotherapeutics*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
8. Bombardelli E, Morazzoni P. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, 1995, 66:43-48.
9. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
10. *Pharmacopoea helvetica*, 8th ed. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1997.
11. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
12. Piperopoulos G et al. Determination of naphthodianthrone in plant extracts from *Hypericum perforatum* L. by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*, 1997, 695:309-316.
13. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
14. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
16. Brolis M et al. Identification by high-performance liquid chromatography-diode array detection-mass spectrometry and quantification by high-performance liquid chromatography-UV absorbance detection of active constituents of *Hypericum perforatum*. *Journal of Chromatography A*, 1998, 825:9-16.
17. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:129-134.
18. *International statistical classification of diseases and related health problem, Tenth revision (ICD-10), Volume 1*. Geneva, World Health Organization, 1992.
19. Ernst E. St.John's wort, an antidepressant? A systematic, criteria-based review. *Phytomedicine*, 1995, 2:67-71.

20. Laakmann G et al. St.John's wort in mild moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):S54-S59.
21. Linde K et al. St.John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *British Medical Journal*, 1996, 313:253-258.
22. Maisenbachler HJ et al. Therapie von Depressionen in der Praxis. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung mit *Hyperici herba*. *Natura Medica*, 1992, 7:394-399.
23. Pieschl D et al. Zur Behandlung von Depressionen, Verblindstudie mit einem pflanzlichen Extrakt Johanniskraut. *Therapiewoche*, 1989, 39:2567-2571.
24. Schrader E et al. *Hypericum* treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre study. *Human Psychopharmacology*, 1998, 13:163-169.
25. Schultz H, Jobert M. Effects of *Hypericum* extract on the sleep EEG in older volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S39-S43.
26. Schultz H et al. Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. *Phytomedicine*, 1997, 4:379-387.
27. Volz HP. Controlled clinical trials of *Hypericum* extracts in depressed patients—an overview. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:72-76.
28. Vorbach EU, Arnold KH, Hübner W-D. Efficacy and tolerability of St.John's wort extract LI 160 versus imipramine in patients with severe depressive episodes according to ICD-10. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:81-85.
29. Wheatley D. LI 160, an extract of St.John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients—a controlled 6-week clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:77-80.
30. Wheatley D. *Hypericum* extract: potential in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 1998, 9:431-440.
31. Woelk H et al. Benefits and risks of the *Hypericum* extract LI 160: drug-monitoring study with 3250 patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S34-S38.
32. Blumethal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
33. Ivan H. Preliminary investigations on the applications of *Hypericum perforatum* in herpes therapy. *Gyogyaszerteszet*, 1979, 23:217-218.
34. Öztürk Y. Testing the antidepressant effects of *Hypericum* species on animal models. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:125-128.
35. Okpany SN, Weischer ML. Tierexperimentelle Untersuchungen zur psychotropen Wirksamkeit eines *Hypericum*-Extraktes. *Arzneimittel-Forschung*, 1987, 37:10-13.
36. Öztürk Y et al. Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. extracts on the central nervous system in mice. *Phytomedicine*, 1996, 3:139-146.
37. Chatterjee SS et al. Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. *Life Sciences*, 1998, 63:499-510.
38. Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):S22-S29.
39. Dimpfel W et al. Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO₂ extract of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):S30-S35.
40. Butterweck V et al. Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:117-124.
41. Girzu M et al. Sedative activity in mice of hydroalcohol extract of *Hypericum perforatum* L. *Phytotherapy Research*, 1997, 11:395-397.

42. Mülder H, Zöller M. Antidepressive Wirkung eines auf der Wirkstoffkomplex Hypericin standardisierten *Hypericum*-Extrakts. Biochemische und klinische Untersuchungen. *Arzneimittel-Forschung*, 1984, 34:918-920.
43. Müller WE, Rossol R. Effects of *Hypericum* extract on the expression of serotonin receptors. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (suppl. 1):S63-S64.
44. Neary JT, Bu YR. *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Research*, 1999, 816:358-363.
45. Perovic S, Müller WEG, Pharmacological profile of *Hypericum* extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittel-Forschung*, 1995, 45:1145-1148.
46. Müller WE et al. Effects of *Hypericum* extract LI 160 on neurotransmitter uptake systems and adrenergic receptor density. *Second International Congress on Phytomedicine*. Munich, 1996.
47. Cott J, Misträ R. Medicinal plants: a potential source for new psychotherapeutic drugs. In: Kanba S et al., eds. *New drug development from herbal medicines in neuropsychopharmacology*. New York, Brunner/Mazel Inc. 1997.
48. Wonnenamnn M et al. Effects of *Hypericum* extract on glutamatergic and gabaminergic receptor systems. *Pharmazie*, 1998, 53:38.
49. Chatterjee SS et al. Hyperforin inhibits synaptosomal uptake of neurotransmitters in vitro and shows antidepressant activity in vivo. *Pharmazie*, 1998, 53 (Suppl.1):9.
50. Müller WE et al. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):16-21.
51. Baureithel KH et al. Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1997, 72:153-157.
52. Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:113-116.
53. Raffa RB. Screen of receptor and uptake-site activity of hypericin component of St John's wort reveals sigma receptor binding. *Life Sciences*, 1998, 62:PL265-PL270.
54. Suzuki O et al. Inhibition of monoamine oxidase by isogenitisin and its 3-O-glucoside. *Biochemical Pharmacology*, 1978, 27:2075-2078.
55. Suzuki O et al. Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthenes. *Planta Medica*, 1981, 42:17-21.
56. Suzuki O et al. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta medica*, 1984, 50:272-274.
57. Hölzl J et al. Investigation about antidepressive and mood-changing effects of *Hypericum perforatum*. *Planta Medica*, 1989, 55:643.
58. Demisch L et al. Identification of selective MAO type A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (Hyperforat®). *Pharmacopsychiatry*, 1989, 22:194.
59. Sparenberg B et al. Untersuchungen über antidepressive Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharmazie Zeitschrift Wissenschaften*, 1993, 138:50.
60. Hölte HD, Walper A. Molecular modeling of the antidepressive mechanism of *Hypericum* ingredients. *Nervenheilkunde*, 1993, 12:339-340.
61. Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of *Hypericum* extract. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S57-S59.
62. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by *Hypericum* extracts and hypericin. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S54-S56.
63. Thiele B et al. Modulation of cytokine expression by *Hypericum* extract. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S60-S62.
64. Itokawa H et al. Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activ-

- ity against contraction of the ileum caused by histamine or barium chloride. I. Screening test for the activity of commercially available crude drugs and the related plant materials. *Shoyakugaku Zasshi*, 1983, 37:223-228.
65. Zaitseva IM. The effect of common St John's wort on the gastrointestinal system. *Zdravookhr Beloruss*, 1996, 12:23.
66. Melzer R et al. Vasocative properties of procyanidins from *Hypericum perforatum* L. in isolated porcine coronary arteries. *Arzneimittel-Forschung*, 1991, 41:481-483.
67. Barbagallo C, Chisari G. Antimicrobial activity of three *Hypericum* species. *Fitoterapia*, 1987, 58:175-177.
68. May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1-7.
69. Mishenkova EL et al. Antiviral properties of St John's wort and preparations produced from it. *Trudy S'ezda mikrobiologii Ukrainskoi*, 1975, 4:222.
70. Pacheco P et al. Antiviral activity of Chilean medicinal plant extracts. *Phytotherapy Research*, 1993, 7:415-418.
71. Anderson DO et al. IN vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Antiviral Research*, 1991, 162:185-196.
72. Carpenter S, Kraus GA. Photosensitization is required for inactivation of equine infectious anemia virus by hypericin. *Photochemistry and Photobiology*, 1991, 53:169-174.
73. Hudson JB et al. Antiviral assays on phytopharmaceuticals : the influence of reaction parameters. *Planta medica*, 1994, 604:329-332.
74. Lavie G et al. Hypericin as an antiretroviral agent. Mode of action and related analogues. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992:556-562.
75. Lopez-Bazzocchi I et al. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin. *Photochemistry and Photobiology*, 1991, 54:95-98.
76. Moraleda G et al. Inhibition of duck hepatitis B virus replication by hypericin. *Antiviral Research*, 1993, 20:223-247.
77. Wood S et al. Antiviral activity of naturally occurring anthraquinones and anthraquinone derivatives. *Planta medica*, 1990, 56:651-652.
78. Cohen PA et al. Antiviral activities of anthraquinones, bianthrone and hypericin derivatives from lichens. *Experientia*, 1996, 523:180-183.
79. Degar S et al. Inactivation of the human immunodeficiency virus by hypericin: evidence for photochemical alterations of p24 and a block in uncoating *AIDS Research and Human Retrovirus*, 1992, 8:1929-1936.
80. Lavie G et al. Studies of the mechanism of action of the antiretroviral agents hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1989, 86:5963-5967.
81. Meruelo D et al. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988, 85:5230-5234.
82. Tang J et al. Virucidal activity of hypericin against enveloped and non-enveloped DNA and RNA viruses. *Antiviral Research*, 1990, 136:313-325.
83. Weber ND et al. The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1994, 5:83-90.
84. Schinazi RF et al. Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus. *Antiviral Research*, 1990, 135:265-272.
85. Fokina GI et al. Experimental phytotherapy of tick-borne encephalitis. *Soviet Progress in Virology*, 1991, 1:27-31.

86. Lenard J et al. Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and other enveloped viruses using hypericin and Rose bengal : inhibition of fusion and syncytia formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90:158-162.
87. Agostinis P et al. Photosensitized inhibition of growth factor-regulated protein kinases by hypericin. *Biochemical Pharmacology*, 1995, 49:1615-1622.
88. Agostinis P et al. A comparative analysis of photosensitized inhibition of growth factor-regulated protein kinases by hypericin derivatives. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 1996, 220:613-617.
89. De Witte PA et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by hypericin. *Biochemical Pharmacology*, 1993, 46:1929-1936.
90. Lavie G et al. The chemical and biological properties of hypericin A compound with a broad spectrum of biological activities. *Medical Research Reviews*, 1995, 15:111-119.
91. Samel D, De Witte P. Selective inhibition of PK-C activity by *Fagopyrum esculentum* extract. *Phytotherapy Research*, 1996, 10 (Suppl. 1):S156-S158.
92. Zhang W et al. Enhancement of radiosensitivity in human malignant glioma cells by hypericin in vitro. *Clinical Cancer Research*, 1996, 2:843-846.
93. Couldwell WT et al. Hypericin: a potential antiglioma therapy. *Neurosurgery*, 1994, 35:705-710.
94. Panossian AG et al. Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B₄ and interleukin-1 α production and activation of nitric oxide formation. *Phytomedicine*, 1996, 3:19-28.
95. Fedorchuk AM. Effect of *Hypericum perforatum* on experimentally infected wounds. *Mikrobiologichnii Zhurnal* (Kiev), 1964, 26:32.
96. Lazareva KN et al. The results of a study of some drug plants of the Bashkir USSR. *Sbornik Nauchnykh Trudov Bashkir Gosudarstvennogo Meditsinskii Institut*, 1968, 17:54.
97. Rao SG et al. *Calendula* and *Hypericum* : two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia*, 1991, 62:508-510.
98. Daniel K. Kurze Mitteilung über 12 jährige therapeutische Erfahrungen mit Hypericin. *Klinische Wochenschrift*, 1951, 29:260-262.
99. Schakau D et al. Risk/benefit profile of St John's wort extract. *Psychopharmakotherapie*, 1996, 3:116-122.
100. Kugler J et al. Therapie depressiver Zustände. *Hypericum*-Extrakt Steigerwald als Alternative zur Benzodiazepin-Behandlung. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1990, 66:21-29.
101. Demisch L et al. Einfluss einer subchronischer Gabe von Hyperforat auf die nächtliche Melatonin- und Kortisolsekretion bei Probanden. Nünberg, Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie Symposium Abstract 1991.
102. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
103. Schellenberg R et al. Pharmacodynamic effects of two different *Hypericum* extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):S44-S53.
104. Johnson D. Neurophysiologische Wirkungen von *Hypericum* in Doppelblindversuch mit Probanden. *Nervenheilkunde*. 1991, 10:316-317.
105. Johnson D et al. Effects of *Hypericum* extract LI 160 compared with maprotiline on resting EEG, and evoked potentials in 24 volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S44-S46.
106. Martinez B et al. *Hypericum* in the treatment of seasonal affective disorders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S29-S33.

107. Kasper S. Treatment of seasonal affective disorder (SAD) with *Hypericum* extract. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30 (Suppl. 1):S89-S93.
108. Staffeldt B et al. Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of the *Hypericum perforatum* extract LI 160 in healthy volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1994, 7 (Suppl. 1):S47-S53.
109. Brockmöller J et al. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:94-101.
110. Biber A et al. Oral bioavailability of hyperforin from *Hypericum* extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31 (Suppl. 1):S36-S43.
111. König CD, *Hypericum perforatum* L. (gemeines Johanniskraut) als Therapeutikum bei depressiven Verstimmungszuständen—eine Alternative zu syntetischen Arzneimitteln? [Dissertation]. Basel, University of Basel, 1993.
112. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30 (Suppl. 1):S108-S112.
113. Nebel A et al. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. *Annals of Pharmacotherapy*, 1999, 33:502.
114. John A et al. Interaction of St John's wort extract with digoxin. IN: *Jahreskongress für klinische Pharmakologie*, Berlin, 1999.
115. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*, 1999, 354:2014-2916.
116. Lantz MS, Buchalter E, Giambianco V. St John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1999, 12:7-10.
117. Piscitelli SC et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 2000, 355:547-548.
118. Okpany SN et al. Genotoxizität eines standardisierten *Hypericum* Extrakts. *Arzneimittel-Forschung*, 1990, 40:851-855.
119. Poginski B et al. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) Genotoxizität bedingt durch den Quercetingehalt. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1988, 128:1364-1366.
120. Schimmer O et al. The mutagenic potencies of plant extracts containing quercetin in *Salmonella typhimurium* Ta 98 and TA 100. *Mutation Research*, 1988, 206:201-208.
121. Schimmer O et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie*, 1994, 49:448-451.
122. Leuschner J. Preclinical toxicological profile of *Hypericum* extract LI 160. *Second International Congress on Phytomedicine*. Munich, 1996.
123. Siegers CP et al. Zur Frage der Phototoxizität von *Hypericum*. *Nervenheilkunde*, 1993, 12:320-322.
124. Roots I et al. Evaluation of photosensitization of the skin upon single and multiple dose intake of *Hypericum* extract. IN: *Second International Congress on Phytomedicine*. Munich, 1996.
125. Glosch S et al. Reversible Erhöhung der Photosensitivität im UV-B-Bereich durch Johanniskraut-Präparate. *Hautarzt*, 1997, 48:249-252.
126. Bove GM. Acute neuropathy after exposure to surf in a patient treated with St John's wort. *Lancet*, 1998, 352:1121.
127. Hyberg KW. Psychotrope Phytopharmaka im test. Alternative zu syntetischen Psychopharmaka? *Therapiewoche*, 1994, 44:704-713.
128. Schmidt U et al. Johanniskraut-Extrakt zur ambulanten Therapie der Depression Aufmerksamkeit und Reaktionsvermögen bleiben erhalten. *Fortschrift der Medizin*, 1993, 11:339-342.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae

Definizione

Aethereoleum Melaleucae Alternifoliae è l'olio essenziale ottenuto per distillazione in corrente di vapore delle foglie e dei rametti terminali di *Melaleuca alternifolia* (Maiden et Betche) Chiel (Myrtaceae) (1-3).

Sinonimi

Melaleuca linariifolia, var. *alternifolia*, Maiden et Betche (*International Plant Names Index*).

Alcuni nomi comuni

Australia tea tree, tea tree (1-5).

Areale di diffusione

Specie indigena dell'Australia, dove viene coltivata per scopi commerciali (6, 7).

Descrizione

Albero a foglie strette, non più alto di 6 m. Tutta la pianta è glabra; foglie alterne. Fiori sparsi in una spiga tronca; stami lunghi più di 12 mm, uniti alla base a formare più di 5 fascetti; capsula persistente all'interno dell'ipanzio (6, 8).

Parte utilizzata: olio essenziale

Aspetto generale

Liquido da incolore a giallo pallido (1-3).

Proprietà organolettiche

Odore di noce moscata (1, 2).

Esame microscopico

Non pertinente

Droga in polvere

Non pertinente.

Tests di identificazione

Proprietà fisico-chimiche, cromatografia su strato sottile e gas cromatografia (1, 2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (9).

Chimica

Indice di rifrazione: 1,475-1,482 (1-3).

Rotazione ottica: da +5° a +15° (1-3).

Densità relativa: 0,885-0,906 (1-3).

Solubilità in alcool: solubile i due volumi di etanolo all'85% a 20° C (1-3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (10). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (10) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità piante medicinali (9) e sui residui dei pesticidi (11).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (9).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (9).

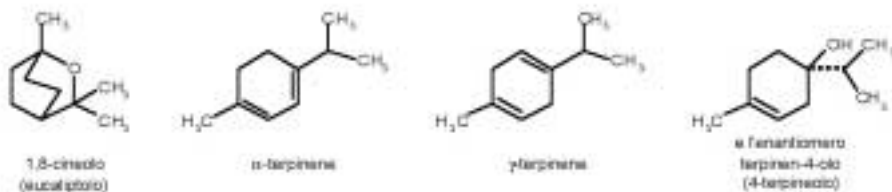
Saggi chimici

Contiene non meno del 30% (p/p) di terpinen-4-olo (4-terpineolo) e non più del 15% (p/p) di 1,8-cineolo (conosciuto anche come cineolo o eucaliptolo) (1, 2). L'olio deve contenere anche non meno del 3,5% di sabinene, dell'1-6% di α -terpinene, del 10-28% di γ -terpinene, dello 0,5-12,0% di *p*-cimene e l'1,5-8,0% di α -terpineolo, determinati mediante gas cromatografia (1-3).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono il terpinen-4-olo (29-45%), il γ -terpinene (10-28%), l' α -terpinene (2,7-13,0%) e l'1,8-cineolo (4,5-16,5%) (8, 12-15). Altri monoterpeni presenti in quantità significative sono l' α -pinene, il limonene,

il *p*-cimene e il terpinolene. Le strutture dei principali monoterpeni sono illustrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Applicazione topica per il trattamento di affezioni della pelle di tipo comune, come l'acne, la *tinea pedis*, la bromidrosi, la foruncolosi e l'onichia micotica (onicomicosi), della vaginite da *Trichomonas vaginalis* o *Candida albicans*, della cistite e della cervicite (16-23).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come antisettico e disinfettante per il trattamento delle ferite (5).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento sintomatico delle scottature, della colite, della tosse e del raffreddore, delle gengiviti, dell'impetigine, delle nasofaringiti, della psoriasi, della sinusite, della stomatite e della tonsillite (24, 25).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae ha inibito la crescita *in vitro* di *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina e di una varietà di *Streptomyces* sp. (MIC 0,04-0,50%) (26-30). Ha anche inibito la crescita *in vitro* di *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum ovale* e *Trichosporon cutaneum* (MIC 1,1-2,2 mg/ml) (31-35). La suscettibilità all'olio essenziale di 32 ceppi di *Propionibacterium acnes* è stata determinata con il metodo delle diluizioni del terreno. La MIC è risultata dello 0,25% per cinque ceppi e dello 0,50% per i rimanenti (36). Diversi costituenti chimici dell'olio, linalolo, terpinen-4-olo, α -terpineolo, α -terpinene, terpinolene e 1,8-cineolo, hanno inibito la crescita *in vitro* di un'ampia varietà di microorganismi, inclusi *Candida albicans*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (MIC 0,6-0,50% v/v) (27).

Tossicologia

La dose letale (DL₅₀) dell'olio essenziale per applicazione topica nel coniglio è > 5,0 g/kg, poiché 5,0 g/kg hanno provocato la morte di due animali su 10 trattati (37). La DL₅₀ per via orale nei ratti è di 1,9 g/kg di peso corporeo (intervallo delle dosi 1,4-2,7 g/kg) (24, 25, 37, 38). I sintomi di una grave intossicazione sono l'insufficienza respiratoria e il coma con diarrea (26, 38). Sono stati riportati alcuni casi di tossicosi dopo l'applicazione topica ai cani e ai gatti di dosi elevate dell'olio essenziale. I sintomi includevano depressione del sistema nervoso centrale, debolezza, mancanza di coordinamento e tremori muscolari, che sono scomparsi dopo 2-3 giorni di un trattamento di supporto (39).

Farmacologia clinica

Vaginite e cervicite

Uno studio non controllato ha valutato la sicurezza e l'efficacia di una emulsione al 40% di *Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae* in alcool isopropilico al 13% nel trattamento di 130 donne con cervicite o vaginite da *Trichomonas vaginalis* o vaginite da *Candida albicans*. L'applicazione intravaginale di tamponi saturati con l'emulsione al 20% ha guarito la cervicite da *Trichomonas vaginalis* dopo 4 trattamenti settimanali. Nelle pazienti con vaginite da *Trichomonas vaginalis*, l'applicazione intravaginale di un tampone saturato con una emulsione all'1%, come pure l'irrigazione vaginale, ha provocato la cura clinica dell'affezione e la normalizzazione della cervice (21). In un altro studio non controllato, 28 donne con vaginite da *Candida albicans* sono state trattate con ovuli vaginali (contenenti 0,2 g di olio essenziale) ogni notte per 90 giorni. Dopo 30 giorni di trattamento, 24 donne erano già libere dai sintomi, come la leucorrea e la sensazione di bruciore, e 21 non avevano più *Candida albicans* (17).

Cistite

Uno studio randomizzato, in doppio cieco contro placebo ha valutato l'efficacia dell'olio essenziale nel trattamento di 26 donne con cistite idiopatica cronica da bacilli coliformi. Le pazienti sono state trattate oralmente per 6 mesi con tre capsule enteroprotette al giorno contenenti ciascuna 8 mg di olio essenziale. Dopo il trattamento, il 54% delle pazienti trattate con l'olio essenziale sono risultate libere dai sintomi, contro il 15% nel gruppo placebo. Tuttavia, circa il 50% delle pazienti asintomatiche mostravano ancora colibacilli e leucociti nelle urine (17).

Acne

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e di confronto ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'applicazione topica di un gel contenente il 5% di olio essenziale oppure il 5% di perossido di benzoile nel trattamento di 119 pazienti affetti da leggera o moderata acne. I risultati hanno dimostrato che entrambe le preparazioni hanno ridotto significativamente il numero delle lesioni infiammate e non infiammate (comedoni aperti e chiusi) dopo 3 mesi di trattamento giornaliero ($P < 0,001$), sebbene la velocità d'azione del gel contenente l'olio essenziale

sia risultata più bassa di quella del gel contenente il perossido di benzoile. I pazienti trattati con il gel contenente l'olio essenziale hanno segnalato meno effetti collaterali di quelli trattati con il gel contenente il perossido di benzolile (16).

Problemi ai piedi

Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia di una crema contenente il 10% (p/p) di olio essenziale o l'1% di tolinaftato oppure un placebo nel trattamento di 104 pazienti con *tinea pedis* dovuta a *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. Dopo l'applicazione delle creme due volte al giorno per 4 settimane, il 30% dei pazienti trattati con l'olio essenziale, l'85% dei pazienti trattati con il tolinaftato e il 21% sono risultati negativi per il fungo infettante ($P < 0,001$). Sia il gruppo trattato con l'olio essenziale che quello trattato con il tolinaftato hanno mostrato un significativo miglioramento dei sintomi quali la desquamazione, l'infiammazione, il prurito e la sensazione di bruciore rispetto al gruppo placebo ($P < 0,001$). La crema contenente l'olio essenziale ha ridotto la sintomatologia della *tinea pedis* con la stessa efficacia del tolinaftato, ma non è risultata migliore del placebo per quanto ha riguardato la cura micologica (22). Uno studio non controllato ha valutato l'efficacia di tre prodotti nel trattamento di 60 pazienti con *tinea pedis* da *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum* e con altri problemi, quali bromidrosi, calli infiammati e no, alluce valgo, ragadi e onichia (onicomicosi) delle unghie delle dita dei piedi. Otto pazienti sono stati trattati con olio essenziale al 100%, 40 pazienti sono stati trattati con una emulsione in alcool isopropilico al 13% contenente il 40% di olio essenziale e 12 sono stati trattati con un unguento contenente l'8% di olio essenziale, due volte al giorno e per periodi di tempo variabili da 3 settimane a 4 anni. L'olio essenziale al 100% è stato valutato da debolmente a poco efficace nel trattamento dell'onichia micotica. L'emulsione al 40% ha ridotto i sintomi della bromidrosi, dei calli infiammati e non infiammati e dell'alluce valgo. L'unguento all'8% è risultato efficace nel trattamento sintomatico della *tinea pedis* da *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*, ma meno efficace contro *T. rubrum* (23).

Uno studio di confronto multicentrico, randomizzato e in doppio cieco ha valutato l'efficacia dell'olio essenziale al 100% e del cotrimazolo all'1% nel trattamento di 117 pazienti con onichia micotica subungueale distale. I pazienti hanno ricevuto per 6 mesi due applicazioni al giorno dei prodotti, mentre l'asportazione di campioni di tessuto e la valutazione clinica sono state effettuate ai mesi 0, 1, 3 e 6. Dopo 3 mesi, approssimativamente il 50% di ciascun gruppo ha riportato un miglioramento. Dopo 6 mesi, circa il 60% dei pazienti di ciascun gruppo ha riportato una guarigione parziale o totale (19).

L'efficacia dell'olio essenziale è stata valutata in uno studio aperto su 35 pazienti con foruncoli alle ascelle, al dorso, alle orecchie, al viso, agli avambracci, al collo e al cuoio capelluto. I foruncoli sono stati puliti e trattati 2 o 3 volte al giorno con l'olio essenziale. Nel gruppo dei trattati con l'olio essenziale, i foruncoli sono risultati completamente guariti dopo 8 giorni e solo un foruncolo ha richiesto l'incisione. La sola reazione avversa è stato un leggero, temporaneo dolore denunciato da

tre pazienti. Nel gruppo di controllo costituito dai pazienti non trattati, cinque foruncoli hanno dovuto essere incisi e dopo 8 giorni il sito dell'infezione era ancora visibile (20).

Controindicazioni

Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae è controindicato nei casi di riconosciuta allergia alle piante della famiglia delle Myrtaceae.

Avvertenze

Non per uso interno. Tenere fuori dalla portata dei bambini (vedi Reazioni avverse).

Precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti la carcinogenesi, la mutagenesi, i danni alla fertilità, gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, le puerpere o l'uso pediatrico. Di conseguenza, *Aetheroleum Melaleucae Alterifoliae* non deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento o nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Sono stati descritti casi di dermatite allergica da contatto a seguito dell'applicazione esterna o dell'ingestione di *Aetheroleum Melaleucae Alternifoliae* (26, 40-44). Non sono state osservate reazioni avverse in due tests nei quali sono stati applicati cerotti impregnati con preparazioni contenenti il 5% di olio essenziale (45, 46). L'ingestione accidentale di 10 ml di olio essenziale ha provocato uno stato confusionale, disorientamento e perdita di coordinazione in un bambino dell'età di 23 mesi (47). L'ingestione di 2,5 ml di olio essenziale da parte di un uomo di 60 anni ha causato una grave reazione cutanea e una generalizzata sensazione di malessere (48). L'ingestione di circa una mezza tazza (120 ml) di olio essenziale da parte di un paziente ha provocato uno stato comatoso perdurato per 12 ore, seguito da 36 ore di semicoscienza accompagnata da allucinazioni. È stata anche riportata la comparsa di dolore addominale e diarrea che hanno persistito per 6 settimane (38).

Forme di dosaggio

Olio essenziale (1, 2). Conservare in un recipiente ben chiuso e impermeabile all'aria, tenuto protetto dal calore e dalla luce.

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Applicazione esterna dell'olio essenziale ad una concentrazione variante dal 5 al 100% a seconda dell'affezione della pelle da trattare (16-23).

Bibliografia

1. *Essential oils—oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type*. AS 2782-1997. Sydney, Standards Association of Australia, 1997.
2. *Deutscher Arzneimittel-Codex*, Suppl. 8. Stuttgart, Govi-Verlag, 1996.
3. *Oil of Melaleuca, terpinen-4-ol type (tea tree oil)*. ISO 4730:1996(E). Geneva, International Organization for Standardization, 1996.
4. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, March 17, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services).
5. Osborne F, Chandler F. Australian tea tree oil. *Canadian Pharmacy Journal*, 1998, 131:42-46.
6. Cribb AB, Cribb JW. *Useful wild plants in Australia*. Sydney, Fontana/Collins, 1981.
7. Penfold AR, Morrison FR. Tea tree oils. In: Guenther E, ed. *The essential oil*. Vol. IV. New York, NY, D. Van Norstrand Co., 1950:60-72.
8. Southwell I, Lowe R, eds. *Tea tree. The genus Melaleuca*. Sydney, Harwood Academic Publishers, 1999.
- 9.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
10. *European Pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. Ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
12. Guenther E. Australian tea tree oils. *Perfumery and Essential Oils Record*, 1968:642-644.
13. Swords G, Hunter GLK. Compositin of Australian tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1978, 26:734-737.
14. Brophy JJ et al. Gas chromatographic quality control for oil of *Melaleuca terpinen-4-ol type* (Australian tea tree). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1989, 37:1330-1335.
15. Verghese et al. Indian tea tree (*Melaleuca alternifolia* Cheel) essential oil. *Flavour and Fragrance Journal*, 1996, 11:219-221.
16. Bassett IB et al. A comparative study of tea tree oil versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Medical Journal of Australia*, 1990, 153:455-458.
17. Belaiche P. Letter to the editor. *Phytotherapy Research*, 1988, 2:157.
18. Blackwell AL. Tea tree oil and anaerobic (bacterial) vaginosis. *Lancet*, 1991, 337:300.
19. Buck DS et al. Comparison of two topical preparations for the treatment of onychomycosis: *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and clotrimazole. *Journal of Pharmacy Practice*, 1994, 38:601-605.
20. Feinblatt HM. Cajeput-type oil for the treatment of furunculosis. *Journal of the National Medical Association*, 1960, 52:32-34.
21. Pena EF. *Melaleuca alternifolia* oil. Its use for trichomonal vaginitis and other vaginal infections. *Obstetrics and Gynecology*, 1962, 19:793-795.
22. Tong MM et al. Tea tree oil in the treatment of tinea pedis. *Australas journal of Dermatology*, 1992, 33:145-149.
23. Walker M. Clinical investigation of Australian *Melaleuca alternifolia* oil for a variety of common foot problems. *Current podiatry*, 1972, 18:7-15.
24. Altman PM. Australian tea tree oil. *Australian Journal of Pharmacy*, 1988, 69:276-278.
25. Altman PM. Australian tea tree oil: a natural antiseptic. *Australian Journal of Biotechnology*, 1989, 3:247-248.
26. Carson CF, Riley TV. Toxicity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* or tea tree oil. *Journal of Toxicology (Clinical Toxicology)*, 1995, 32:193-194.

27. Carson CF, Riley TV. Antimicrobial activity of the major components of the essential oils of *Melaleuca alternifolia*. *Journal of Applied Bacteriology*, 1995, 78:264-269.
28. Carson CF, Riley TV. In vitro activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against *Streptococcus* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 37:1177-1178.
29. Chan CH, Loudon KW. Activity of tea tree oil on methacillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Journal of Hospital Infection*, 1998, 39:244-245.
30. Nelson RRS. In vitro activities of five plant essential oils against methacillin-resistant. *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant. *Enterococcus faecium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1997, 40:305-306.
31. Concha JM et al. Antifungal activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against various pathogenic organism. *Journal of the American Podiatry Medical Association*, 1998, 88:489-492.
32. Hammer KA et al. In vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) and te tree oil products, against *Candida* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, 42:591-595.
33. Nenoff P et al. Antifungal activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) against pathogenic fungi in vitro. *Skin Pharmacology*, 1996, 9:388-394.
34. Viollon C, Chaumont JP. Antifungal properties of essential oils and their main components upon *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia*, 1994, 128:151-153.
35. Williams LR et al. Therapeutic use for tea tree oil. *Australian Journal of Pharmacy*, 1997, 78:285-287.
36. Carson CF, Riley TV. Susceptibility of *Propioniumbacterium acnes* to the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *Letters in Applied Microbiology*, 1994, 19:24-25.
37. Carson CF et al. Efficacy and safety of tea tree oil as a topical antimicrobial agent. *Journal of Hospital Infection*, 1998, 40:175-178.
38. Seawright A. Tea tree oil poisoning (comment). *Medical Journal of Australia*, 1993, 159:831.
39. Villar D et al. Toxicity of *Melaleuca* oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Veterinary and Human Toxicology*, 1994, 36:139-142.
40. Apted JH. Contact dermatitis associated with the use of tea tree oil. *Australas journal of dermatology*, 1991, 32:177.
41. De Groot AC et al. Systemic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis*, 1992, 27:279-280.
42. Knight TE, Hausen BM. *Melaleuca* oil (tea tree oil) dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994, 30:423-427.
43. Selvaag E et al. Contact allergy to tea tree oil and cross-sensitization to colophony. *Contact Dermatitis*, 1994, 31:124-125.
44. Van der Valk PGM et al. Allergisch contacteczeem voor „tea tree“ olie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1994, 138:823-825.
45. De Groot AC. Airborne allergic contact dermatitis from tea tree oil. *Contact Dermatitis*, 1996, 35:304-305.
46. Bhushan M, Beck MH. Allergic contact dermatitis from tea tree oil in a wart paint. *Contact Dermatitis*, 1997, 36:117-118.
47. Jacobs MR, Hornfeldt CS. *Melaleuca* oil poisoning. *Journal of Toxicology (Clinical Toxicology)*, 1994, 32:461-464.
48. Elliott C. Tea tree oil poisoning. *Medical Journal of Australia*, 1993, 159:830-831.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium Melissaе

Definizione

Folium Melissaе consiste nelle foglie essiccate di *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae, Labiatae) (1, 2).

Sinonimi

Calamintha officinalis Moench. (3), *Melissa graveolens* Host, *Thymus melissa* E.H.L. Krause (4). Le Lamiaceae vengono anche chiamate Labiatae.

Alcuni nomi comuni

Alahana, appiastro, badarendjabouya, badranjbuyeh, balm, balm mint, bee balm, blue balm, cedronella, citromfülevél, citronelle, citrounado, citrounela, citrounelo, common balm, cure-all, dropsy plant, erva-cidreira-miuda-de-folha, folia citronellae, franjmeshk, garden-balm, Herzkraut, hhashyshat ennahhl, honey plant, lemon balm, limiera, limouna, limounneta, mallisa, melissa, Melisse, Melissenblätter, Melissenkraut, melisso, melliss, ponciarada, pouncinado, sidrunmeliss, sweet balm, toronjil, toronjil-cidrado, touroudjan, turungan, Zitronenkraut, Zitronenmelisse (4-8).

Areale di diffusione

Specie indigena dell'Asia Occidentale e delle regioni orientali del Mediterraneo, viene coltivata nell'Europa Centrale, Occidentale e Orientale e negli Stati Uniti d'America (4, 7, 8).

Descrizione

Erba perenne profumata, alta 0,3–0,9 m, usualmente con diversi fusti, emana odore di limone quando contusa. Fusti ottusamente quadrangolari, solcati e pubescenti. Foglie lunghe 2–9 cm e larghe 1–5 cm, da ovate ad obovato-ovali, alla base troncato-cuneate o cordate, densamente pelose su entrambe le facce, con picciolo lungo da 0,2 a 3,5 cm. Corolla bianca o rosata, tubo infundibuliforme lungo 8–12 mm; stami inseriti in profondità nel tubo; bratteole ovali-oblunghe, circa 1,5 cm di lunghezza, pubescenti; calice lungo 5–9 mm, con lembo pubescente, tubo pubescente (con peli molto corti), densamente peloso nella zona centrale (4, 8, 9).

Parte utilizzata: foglie essiccate

Aspetto generale

Foglie ovali, cordate, fino ad 8 cm di lunghezza e 5 cm di larghezza, con picciolo più o meno lungo; lamina sottile, la pagina inferiore ha numerose nervature sporgenti, reticolate; margini grossolanamente dentati o crenati; pagina superiore verde brillante, l'inferiore di colore più chiaro (1).

Proprietà organolettiche

Odore aromatico, di limone; sapore aromatico, di limone (1).

Esame microscopico

Cellule dell'epidermide delle foglie dorsoventrali con pareti sinuose e stomi diacitici solo sulla pagina inferiore; peli tettori molto corti, conici, unicellulari e con la cuticola finemente striata sono abbondantemente presenti, specialmente sulle nervature della pagina inferiore; ci sono anche peli tettori uniseriati pluricellulari (2-5 cellule), larghi alla base e che si assottigliano rapidamente verso la punta, con pareti verrucose lievemente ispessite; molto abbondanti anche i peli secretori, alcuni piccoli con piede unicellulare e testa unicellulare o bicellulare, altri grandi, tipici delle Labiatae, con piede unicellulare e testa da sferica ad ovoidale composta da 8 cellule (5).

Droga in polvere

Verdastra. Frammenti di epidermide delle foglie con pareti sinuose; peli tettori corti, conici, unicellulari con cuticola finemente striata; peli tettori uniseriati pluricellulari; peli secretori 8-cellulari tipici delle Labiatae, altri con piede da unicellulare a tricellulare e testa unicellulare o più raramente bicellulare; stomi diacitici, solamente sulla pagina inferiore della foglia (1).

Tests di identificazione

Esami macroscopico e microscopico e cromatografia su strato sottile per gli acidi rosmarinico, clorogenico e caffeico (1).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Materiali organici estranei

Non più del 2% di tutti i materiali estranei e non più del 10% di frammenti di rami con diametro superiore a 1 mm (1).

Ceneri totali

Non più del 12% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (11). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (11) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10) e sui pesticidi (12).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10).

Altri tests di purezza

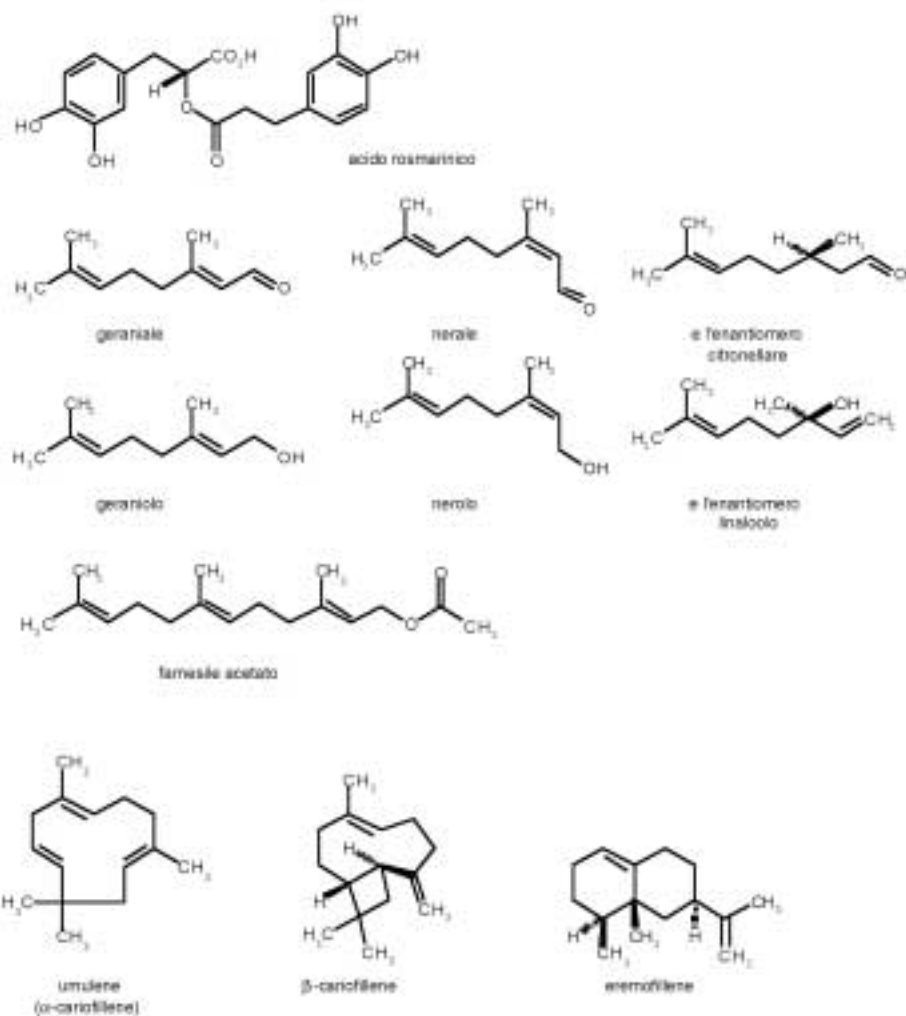
Tests chimici, ceneri solubili negli acidi, ceneri solforiche, materiali di estrazione solubili in acqua e in alcool da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno del 4,0% di acidi idrossicinnamici calcolati come acido rosmarinico (1). L'analisi quantitativa viene effettuata mediante spettrofotometria a 505 nm (1). L'analisi dell'olio essenziale viene eseguito con il metodo descritto nella *Farmacopea Europea* (1).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti chimici caratteristici sono gli acidi idrossicinnamici (acidi rosmarinico [fino al 6%], *p*-cumarico, caffeico e clorogenico) e un olio essenziale (0,02-0,37%) composto per più del 40% da monoterpeni e per più del 35% da sesquiterpeni. I composti terpenici più significativi sono il citrale (una miscela degli isomeri nerale e geraniale), il citronellale, il geraniolo, il nerolo, il linaloolo, il farnesile acetato, l'umulene (α -cariofillene), il β -cariofillene e l'ere-mofillene. Gli altri costituenti comprendono flavonoidi, tannini e acidi triterpenici (p.e., acidi ursolico e oleanolico) (4, 6, 7, 13-15). Le strutture dei principali composti, dell'acido rosmarinico e dei componenti terpenici sono riprodotte qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Come sintomatico per il trattamento topico dell'Herpes labialis (16-18).

Usi descritti nelle farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale

Per via orale, come carminativo per il trattamento dei disturbi gastrointestinali e come sedativo per il trattamento dei sintomi nervosi e dei disturbi del sonno (5, 15).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'amenorrea, dell'asma, delle punture delle api, della tosse, delle vertigini, della dismenorrea, dell'emicrania, della cefalea, della tachicardia, del mal di denti, delle tracheobronchiti e dell'incontinenza urinaria (6, 19).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antivirale

Estratti acquosi di Folium Melissae hanno inibito la replicazione *in vitro* del virus Herpes simplex di tipo 2, del virus dell'influenza A₂ (Mannheim 57) e del virus vaccinico ad una concentrazione del 10% (20). Un estratto acquoso secco delle foglie ha inibito la replicazione *in vitro* dei virus Herpes simplex a una concentrazione di 200 µg/ml (18). Un tannino condensato isolato da un estratto acquoso delle foglie ha inibito la emoagglutinazione indotta dal virus della malattia di Newcastle o del virus della parotite, ha protetto dall'infezione da parte del virus della malattia di Newcastle le uova e le cellule in coltura di pollo e ha prevenuto la emoagglutinazione indotta dai virus della malattia di Newcastle, della parotite e parainfluenzali 1, 2 e 3, ma non da quelli dell'influenza A e B (21). Una frazione polifenolica priva di tannini di un estratto acquoso delle foglie è risultata attiva contro i virus Herpes simplex e vaccinico in sistemi costituiti da uova e culture cellulari (22). Gli estratti acquosi delle foglie sono stati descritti come attivi *in vitro* anche contro il virus di Semliki Forest, virus influenzali e virus della famiglia Orthomyxoviridae (23, 24).

Attività antispasmodica

Un estratto etanolic delle foglie ha inibito le contrazioni dell'ileo di cavia isolato indotte dal bario e dall'istamina (200 µg/ml), mentre un estratto acquoso è risultato inattivo (25). Un estratto con etanolo al 30% non ha inibito a concentrazioni fino a 10 µg/ml le contrazioni dell'ileo di cavia indotte dall'acetilcolina e dall'istamina (26). L'olio essenziale ha inibito le contrazioni dell'ileo di cavia, del duodeno di ratto e del digiuno e aorta di coniglio *in vitro* (27, 28). L'olio essenziale ha anche mostrato di esercitare un'attività rilassante sulla muscolatura liscia della trachea di cavia (ED₅₀ 22 µg/ml) e del plesso longitudinale dell'ileo di cavia stimulate elettricamente (ED₅₀ 7,8 µg/ml) (29).

Effetti comportamentali

L'inalazione da parte dei topi dell'olio essenziale ha provocato un debole effetto tranquillante (30).

Farmacologia clinica

In uno studio multicentrico aperto condotto su 115 pazienti con infezioni della pelle e infezioni transitorie delle mucose provocate da Herpes simplex è stato dimostrato che applicazioni locali di un estratto acquoso liofilizzato di Folium

Melissae formulato in crema ha ridotto il tempo di cicatrizzazione delle lesioni da 10-14 giorni a 6-8 giorni (18). Il trattamento con la crema ha anche prolungato gli intervalli di tempo senza recidive in confronto con altre preparazioni virustatiche topiche contenenti idoxuridina e cloruro di tromantidina (16, 18). Un successivo studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo che ha coinvolto 116 pazienti con infezioni da Herpes simplex della pelle e infezioni transitorie delle mucose ha dimostrato di provocare rispetto al placebo una significativa riduzione delle dimensioni delle lesioni erpetiche entro 5 giorni dall'inizio del trattamento con la stessa crema ($P = 0,01$) (17).

Controindicazioni

Uso esterno: nessuno. Uso interno: vedi Precauzioni.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Una tintura di Folium Melissa non è risultata mutagena *in vitro* (31) e gli estratti alcoolici hanno esercitato *in vitro* un'attività antimutagena (32).

Gravidanza: effetti teratogeni

Uso interno: nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, Folium Melissa non deve essere somministrata internamente durante la gravidanza senza la supervisione del medico.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Uso interno: nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, Folium Melissa non deve essere somministrata internamente durante la gravidanza senza la supervisione del medico.

Puerperio

Uso interno: nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, Folium Melissa non deve essere somministrata internamente durante l'allattamento senza la supervisione del medico.

Uso pediatrico

Uso interno: nessuna informazione disponibile. Di conseguenza, Folium Melissa non deve essere somministrata internamente ai bambini senza la supervisione del medico.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche

da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'uso in gravidanza.

Reazioni avverse

Nessuna informazione disponibile.

Forme di dosaggio

Droga frantumata; droga in polvere, bustine filtro, estratti secchi e fluidi per infusi e altre preparazioni galeniche (7, 14, 15). Conservare in contenitori ermeticamente chiusi, tenuti al riparo dalla luce (1). Non conservare in contenitori di plastica (7).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero per somministrazione orale (per i disturbi gastrointestinali e come sedativo per i sintomi nervosi e i disturbi del sonno).

Infuso: 1,5-4,5 g di droga per tazza diverse volte al giorno a seconda delle necessità (15); estratto con alcool al 45% (1:1): 2-4 ml tre volte al giorno (5); tintura (1:5 in alcool al 45%): 2-6 ml tre volte al giorno (14).

Dosaggio giornaliero per applicazione topica (Herpes labialis).

Crema contenente l'1% di un estratto acquoso liofilizzato applicata 2-4 volte al giorno a partire dalla comparsa dei sintomi prodromici fino a qualche giorno dopo la cicatrizzazione delle lesioni, per un massimo di 14 giorni (14, 18).

Bibliografia

1. *European pharmacopeia*, 3rd ed. Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
2. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Kanyvkiado, 1986.
3. Bedevian AK. *Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages*. Cairo, Argus & Papazian Press, 1936.
4. Hänsel R et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. BD. 6: Drogen P-Z*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
5. *British herbal pharmacopoeia*. London British Herbal Medicine Association, 1996.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC, CRC Press, 1994.
8. Youngken HW. *Textbook of Pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
9. Backer CA, Backhuisen van der Brink RC, eds. *Flora of Java. Vol. 2*. Noordhof, NVP, 1965.
- 10.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization (document WHO/FSF/FOS/97.7).

13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. ESCOP *monographs on the medicinal use of plant drugs*. Fascicule 1. Elburg, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1996.
15. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
16. Wöbling RH, Milbradt R. Klinik und Therapie des Herpes simplex. Der Allgemeinarzt. Vorstellung eines neuen phytotherapeutischen Wirkstoffes. *Therapiewoche*, 1984, 34:1193-1200.
17. Vogt HJ et al. Melissenextrakt bei Herpes simplex. *Allgemeinarzt*, 1991, 13:832-841.
18. Wöbling RH, Leonhardt K. Local therapy of herpes simplex with dried extract from *Melissa officinalis*. *Phytomedicine*, 1994, 1:25-31.
19. Boulos L. *Medicinal plants of North Africa*. Algonac, MI, Reference Publications Inc., 1983.
20. May G, Willhun G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1-7.
21. Kucera LS, Hermann EC. Antiviral substances in plants of the mint family (Labiatae).II. Tannin of *Melissa officinalis*. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1967, 124:865-869.
22. Hermann EC, Kucera LS. Antiviral substances in plants of the mint family (Labiatae). II. Nontannin polyphenol of *Melissa officinalis*. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*, 1967, 124:869-874.
23. Van den Berghe DA et al. Present status and prospects of plant products as antiviral agents. In: Vlietnick AJ, Dommissie RA, eds. *Advances in medicinal plant research*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1985:47-99.
24. König B, Dustmann JH. The caffeoylcs as a new family of natural compounds. *Naturwissenschaften*, 1985, 72:659-661.
25. Itokawa H et al. Studies on the constituents of crude drugs having inhibitory activity against contraction of the ileum caused by histamine or barium chloride. I. Screening test for the activity of commercially available crude drugs and the related plant materials. *Shoyakugaku Zasshi*, 1983, 37:223-228.
26. Forster HB, Niklas H, Lutz S. Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Medica*, 1980, 40:309-312.
27. Wagner H, Sprinkmeyer L. Über die pharmakologische Wirkung von Melissengeist. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1973, 113:1159-1166.
28. Debelmas AM, Rochat J. Étude pharmacologique des huiles essentielles. Activité antispasmodique étudiée sur une cinquantaine d'échantillons différents. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1967, 1 :23-27.
29. Reiter M, Brandt W. relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea-pig. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:408-414.
30. Buchbauer G. et al. Fragrance compounds and essential oils with esdative effects upon inhalation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1993, 82:660-664.
31. Schimmer O et al. An evaluation of 55 commercial plant extracts in the Ames mutagenicity test. *Pharmazie*, 1994, 49:448-451.
32. Saigusa S et al. Antimutagenicity activity of herbal extracts. II. Mechanism and DNA-repair enhancement. *Mutation Research*, 1982, 182:375.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Aetheroleum Menthae Piperitae

Definizione

Aetheroleum Menthae Piperitae è l'olio essenziale ottenuto per distillazione in corrente di vapore delle parti aeree fresche di *Mentha x piperita* L. (Lamiaceae) (1-4).

Sinonimi

Mentha piperita (L.) Huds., *M. piperata* Stokes, *M. balsamea* Willd. (5, 6).

Alcuni nomi comuni

Amentha, american mint, balm mint, brandy mint, cabra-caa, curled mint, doun, menta piperita, hierbabuena, hortela pimenta, Katzenkraut, lamb mint, la menta, lamint, menta piemonte, mentea peperina, mentha pepe, menthe, menthe anglaise, menthe poivrée, moto yuyo, nána, ni naa, ni'na el fulfully, peppermint, pepper mint, peppermint, Pfefferminze, Pfefferminzblätter, piperita, pudeena, pum hub, yerba mota (5-7).

Areale di diffusione

Specie coltivata per scopi commerciali nell'Europa Settentrionale e Orientale e anche negli Stati Uniti d'America; si trova anche in Africa (1, 5, 8, 9).

Descrizione

Erba perenne, alta 30-90 cm. Fusti di forma quadrata, eretti od ascendenti, ramificati, la porzione superiore è sempre quadrangolare. Foglie opposte, picciolate, da ovato-oblunghe ad oblungo-lanceolate, serrate, punteggiate; verdi scure sulla pagina superiore. Fiori porporini, in densi spicasti terminali; ciascun fiore mostra un calice tubuloso con 5 denti appuntiti e pelosi, una corolla porporina, irregolare, divisa in 4, 4 stami corti, un ovario tetraloculare ed uno stilo sporgente che termina in uno stigma bifido. Il frutto consiste di 4 piccole noci ellissoidali (5, 8, 10).

Parte utilizzata: olio essenziale

Aspetto generale

Un liquido incolore, giallo chiaro o giallo-verdastro chiaro (1, 2).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico, penetrante; sapore caratteristico, pungente, seguito dalla sensazione di freddo (1, 2).

Esame microscopico

Non pertinente.

Droga in polvere

Non pertinente.

Tests di identificazione

Cromatografia su strato sottile e gas cromatografia per il profilo dei monoterpeni caratteristici (1, 2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11).

Chimica

Acidità: non più dell'1,4% (1, 2).

Densità relativa: 0,900-0,916 (1-3).

Indice di rifrazione: 1,457-1,467 (1-3).

Rotazione ottica. Da -10° a -30° (1-3).

Solubilità nei solventi: miscibile con l'etanolo (96%), con l'etere e con il cloruro di metilene (1, 2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (2). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (2) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (11) e sui residui dei pesticidi (12).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

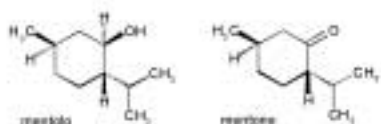
Saggi chimici

Il contenuto in monoterpeni determinati per gas cromatografia deve essere costituito dall'1,8-cineolo (6-14%), dal limonene (1-5%), dal mentone (14-

32%), dal mentofurano (1-9%), dall'isomentone (2-10%), dall'acetato di mentile (3-5%), dal mentolo (30-55%), dal pulegone (non più del 4,0%) e dal carvone (non più dell'1,0%). Il rapporto fra la quantità di 1,8-cineolo e quella del limonene deve essere superiore a 2,0 (1, 2).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono il mentolo (30-55%) e il mentone (14-32%). Il mentolo è prevalentemente presente come alcool libero, assieme a piccole dosi esterificate con gli acidi acetico (3-5%) e valerico. Gli altri monoterpeni presenti includono l'isomentone (2-10%), l'1,8-cineolo (6-14%), l' α -pinene (1,0-1,5%), il β -pinene (1-2%), il limonene (1-5%), il neomentolo (2,5-3,5%) e il mentofurano (1-9%) (2, 6, 13, 14). Le strutture dei principali monoterpeni mentolo e mentone sono riportate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Internamente, per il trattamento della sindrome del colon irritabile (15-20) e di disturbi digestivi come la flatulenza e la gastrite (21-23). Esternamente, per il trattamento della mialgia e dell'emicrania ((21, 24-27).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Internamente e esternamente, per il trattamento sintomatico del catarro e della tosse (21, 22).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento della dissenteria, del diabete, della dismenorrea, delle febbri, dell'itterizia e delle infezioni urinarie (7).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Aetheroleum Menthae Piperitae ha inibito la crescita *in vitro* di *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* (28-30), ma non ha esercitato effetti sulla crescita di *Bacillus cereus*, *Penicillium cyclopium* o *Aspergillus aegyptiacus* (28, 30). L'olio essenziale ha inibito la crescita *in vitro* di *Trichophyton equinum* e *T. rubrum* (ad una concentrazione di 0,4 μ g/ml) (31), *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* e *A. niger* (32).

Attività spasmolitica

L'olio essenziale ha esercitato *in vitro* un'attività rilassante della muscolatura liscia dell'ileo (ED_{50} 26,0 mg/l) e della trachea di cavia (ED_{50} 87,0 mg/l) (33) e ha inibito *in vitro* le contrazioni dell'ileo di cavia indotte elettricamente (IC_{50} 0,176 mg/ml) (34). L'olio essenziale ha diminuito in segmenti isolati di ileo di coniglio e di gatto sia il numero che l'ampiezza delle contrazioni spontanee nonché gli spasmi indotti dal cloruro di bario, dalla pilocarpina e dalla fisostigmina (concentrazioni inibenti 0,05 μ g/ml) (35). L'olio essenziale (0,5 μ mol/l) ha inibito *in vitro* le contrazioni indotte dal cloruro di bario, del carbacolo, dall'istamina e dal cloruro di potassio nella muscolatura liscia di cavia (36). Sia l'olio essenziale che il mentolo agiscono come antagonisti del calcio, poiché hanno inibito l'afflusso degli ioni di questo metallo attraverso la muscolatura liscia dell'ileo di cavia e del colon umano (36-39). L'olio essenziale e il mentolo hanno inibito le contrazioni della muscolatura liscia dell'ileo di cavia indotte dal cloruro di potassio (IC_{50} 28,1 e 21 μ g/ml, rispettivamente) ed elettricamente (11,5 e 7,7 μ g/ml, rispettivamente) (40). Entrambe le sostanze hanno inibito la captazione del $^{45}Ca^{2+}$ indotta dalla depolarizzazione dipendente dagli ioni potassio nei sinaptosomi cerebrali e nei neuroni della retina e hanno specificatamente inibito il legame della [3H]nitrendipina alla muscolatura liscia dell'ileo, ai sinaptosomi e ai neuroni della retina (40). L'olio essenziale ha rilassato il colon di cavia contratto dal carbacolo (IC_{50} 22,1 μ g/ml) e ha inibito le contrazioni spontanee nel colon isolato di cavia (IC_{50} 25,9 μ g/ml) e nel digiuno di coniglio (IC_{50} 15,2 μ g/ml) (41). L'olio essenziale ha anche attenuato le risposte contrattili indotte dall'acetilcolina, dall'istamina, dalla serotonina (5-idrossitriptamina) e dalla sostanza P nel colon di cavia (41). La contrazione dello sfintere di Oddi indotta dalla morfina è risultata invertita dopo la somministrazione endovenosa alle cavie dell'olio essenziale (1,0 mg/kg di peso corporeo). Tuttavia, è stato trovato che la somministrazione endovenosa alle cavie di dosi di 25 mg/kg di peso corporeo dell'olio essenziale aumenta gli spasmi dello sfintere (42). La somministrazione intragastrica dell'olio essenziale ha esercitato nei ratti un'attività colagoga. Questa attività è stata attribuita al (-)-mentolo, uno dei principali costituenti dell'olio essenziale (43).

Attività antischiuma

L'olio essenziale (0,1%) ha esercitato *in vitro* un'attività antischiumogena e carminativa; tuttavia, l'effetto antischiumogeno è risultato inferiore a quello osservato con una combinazione di dimeticone e silice (44).

Tossicologia

La somministrazione intragastrica giornaliera ai ratti dell'olio essenziale (100 mg/kg di peso corporeo) per 28 giorni ha provocato cambiamenti istopatologici nella materia bianca del cervelletto. Non sono stati osservati sintomi comportamentali o clinici imputabili a encefalopatia (45).

Farmacologia clinica

Attività spasmolitica

Sindrome del colon irritabile

Aetheroleum Menthae Piperitae è un agente carminativo con attività spasmolitica che riduce la pressione intracolonica (22). In uno studio aperto condotto su 20 pazienti, una sospensione acquosa dell'olio di menta (secondo la Farmacopea Britannica) iniettato lungo il canale biotico di un colonoscopio ha eliminato gli spasmi colonicici entro 30 secondi rendendo meno disagiata il passaggio dello strumento o facilitando la polipectomia (16). L'olio essenziale ha rilasciato lo sfintere esofageo quando è stato somministrato oralmente (15 gocce [circa 0,88 ml] di olio in 30 ml di acqua), diminuendo la differenza di pressione fra lo stomaco e l'esofago e impedendo il reflusso esofageo (46).

In uno studio in doppio cieco contro placebo con disegno crossover, 18 pazienti con i sintomi della sindrome del colon irritabile sono stati trattati giornalmente per 3 settimane con tre capsule di gelatina gastroprotette, ciascuna contenente 0,2 ml di olio essenziale o il placebo. I pazienti hanno denunciato di sentirsi significativamente meglio quando assumevano le capsule contenenti l'olio essenziale rispetto a quando assumevano il placebo ($P < 0,01$) e di considerare l'olio essenziale significativamente migliore del placebo nell'alleviare i sintomi addominali ($P < 0,005$) (19). Questi risultati sono stati confermati in uno studio successivo (15). In uno studio per gruppi paralleli e contro placebo, è stata valutata l'efficacia dell'olio essenziale nel trattamento di 40 pazienti con i sintomi della sindrome del colon irritabile. Dopo 14 giorni di trattamento tre volte al giorno con 1-2 capsule di gelatina gastroresistenti contenenti 0,2 ml dell'olio essenziale o il placebo, i pazienti che avevano ricevuto l'olio essenziale hanno mostrato un incremento nel tempo del transito intestinale e un miglioramento soggettivo nella sensazione di pienezza, di gonfiore, di malessere intestinale e nel dolore intestinale rispetto ai pazienti trattati con il placebo (20).

Uno studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco, condotto contro placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di capsule gastroresistenti contenenti 0,2 ml di olio essenziale (una capsula 3-4 volte al giorno per 1 mese) nel trattamento sintomatico di 110 pazienti con la sindrome del colon irritabile. Dopo il trattamento, il 79% dei pazienti del gruppo di trattamento e il 43% dei pazienti del gruppo placebo ha esperenziato un alleviamento del grave dolore intestinale; l'83% del gruppo dei trattati e il 32% del gruppo placebo ha avuta ridotta la distensione addominale e la frequenza delle evacuazioni; il 73% del gruppo dei trattati e il 31% del gruppo placebo ha patito meno malessere intestinale; il 79% del gruppo dei trattati e il 22% del gruppo placebo ha avuto minore flatulenza (17).

Una rassegna di cinque studi randomizzati, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia dell'olio essenziale nel trattamento sintomatico della sindrome del colon irritabile (18). Mediante la misurazione del livello di miglioramento dei sintomi, la meta-analisi ha mostrato che due degli studi (49, 51) non hanno mostrato una differenza significativa fra l'olio essenziale e il placebo. Tuttavia, tre degli

studi hanno dimostrato un significativo miglioramento dei sintomi dopo il trattamento con l'olio essenziale (15, 19, 52). Sebbene la maggior parte degli studi in questione abbia mostrato di avere difetti metodologici, l'analisi ha suggerito che vi sia stato rispetto al placebo un significativo effetto positivo dell'olio essenziale ($P < 0,001$) nel trattamento sintomatico della sindrome dell'intestino irritabile (18).

Dispepsia

Uno studio multicentrico in doppio cieco e contro placebo, che ha coinvolto 45 pazienti con dispepsia non ulcerosa, ha valutato i cambiamenti dell'intensità del dolore e il punteggio della Clinical Global Impression Scale dopo il trattamento con una capsula enteroprotetta contenente una combinazione di olio essenziale (90 mg) e di olio di carvi (50 mg). Dopo 4 settimane di trattamento con le capsule contenenti gli oli essenziali di menta e carvi (una capsula tre volte al giorno), il 63% dei pazienti è stato liberato dai dolori, l'89,5% ha denunciato dolori di minore intensità e il 94,5% ha mostrato miglioramenti nella Clinical Global Impression Scale (23). In un altro studio, la somministrazione orale dell'olio essenziale (0,2 ml) ha ritardato il tempo di svuotamento intestinale in volontari sani e in pazienti affetti da dispepsia (53).

Attività analgesica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo e con disegno crossover ha valutato l'efficacia di un prodotto di combinazione contenente l'olio essenziale (olio di menta) e *Aetheroleum Eucalypti* (olio di eucalipto) nel trattamento di 32 pazienti sofferenti di emicrania. Sono state impiegate cinque differenti preparazioni (tutte in etanolo al 90% fino al peso finale di 100 g): 10 g di olio di menta e 5 g di olio di eucalipto, 10 g di olio di menta e tracce di olio di eucalipto, tracce di olio di menta e 5 g di olio di eucalipto, tracce sia di olio di menta che di olio di eucalipto o un placebo. Le preparazioni da valutare e il placebo sono stati applicati topicamente su larghe superfici della fronte e delle tempie e sono stati quindi misurati parametri sperimentali neurofisiologici, psicologici e algosimetrici. Le preparazioni hanno migliorato la capacità cognitiva e hanno indotto rilassamento sia muscolare che mentale, ma non hanno avuto effetto sulla sensazione di dolore al capo (27). Uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia dell'olio essenziale nel trattamento di 41 pazienti sofferenti di emicrania cronica. I pazienti sono stati oralmente trattati in coincidenza di ciascun attacco di emicrania con due capsule contenenti paracetamolo (1 g) o il placebo oppure con una applicazione esterna di una soluzione etanolica al 10% di olio essenziale o con una soluzione del placebo. Rispetto alla soluzione con il placebo, la preparazione con il 10% di olio essenziale ha provocato entro 15 minuti una significativa riduzione ($P < 0,005\%$) dell'intensità dell'emicrania. Anche il paracetamolo è risultato più efficace del placebo orale, ma senza una significativa differenza rispetto al trattamento con l'olio essenziale (54).

Controindicazioni

Le preparazioni di *Aetheroleum Menthae Piperitae* non devono essere impiegate internamente da pazienti affetti da infiammazione del tratto gastrointestinale, con calcoli biliari oppure con ridotta funzionalità epatica (21). Sono stati descritti casi di ipersensibilità all'olio essenziale (55-57).

Avvertenze

Le preparazioni di *Aetheroleum Menthae Piperitae* non devono essere applicate sul viso, specialmente sul naso di neonati e giovani bambini (21, 22). Le stesse preparazioni devono essere tenute fuori dalla portata dei bambini.

Precauzioni

Generali

I pazienti con acloridria (dovuta al trattamento con antagonisti del recettore H₂ dell'istamina) devono essere somministrati esclusivamente in forme di dosaggio gastroresistenti (19, 58).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Aetheroleum Menthae Piperitae non è risultato mutageno nel test di Ames condotto sui ceppi TA98 e TA1535 di *S. typhimurium* (59).

Uso pediatrico

Non sono disponibili informazioni. Di conseguenza, *Aetheroleum Menthae Piperitae* non deve essere somministrato ai bambini senza la supervisione del medico (vedi anche Controindicazioni e Avvertenze).

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, sugli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza o sulle madri che allattano. Di conseguenza, *Aetheroleum Menthae Piperithae* non deve essere impiegato in gravidanza o durante l'allattamento senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Sono stati descritti disturbi gastrointestinali dopo la somministrazione di *Aetheroleum Menthae Piperitae* ad individui sensibili all'olio essenziale (21). L'impiego di forme di dosaggio non gastroresistenti contenenti l'olio essenziale ha talvolta provocato pirosi gastrica in pazienti sofferenti di reflusso esofageo (58). Rash cutanei, emicrania, pirosi, bruciore perianale, bradicardia, tremori muscolari e atassia sono stati descritti come effetti avversi rari, che usualmente si presentano a seguito di sovradosaggio (18, 56, 60-65). Dolori muscolari recidivanti sono stati associati con l'ingestione dell'olio essenziale (66). Sono stati descritti casi di irritazione cutanea a seguito dell'applicazione esterna di *Aetheroleum Menthae Piperitae* (58).

Forme di dosaggio

Olio essenziale, emulsione concentrata di menta piperita, spirito di menta e altre preparazioni galeniche (1, 21). Conservare in recipienti ben chiusi e tetti al riparo dalla luce (1, 2).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Uso interno

Dosaggio giornaliero per i disturbi digestivi: 0,2-0,4 ml di olio essenziale tre volte al giorno in preparazioni diluite (58, 67) oppure in sospensioni (19). Per inalazione: 3-4 gocce di olio essenziale in acqua calda (21). Losanghe: 2-10 mg di olio essenziale per losanga (58).

Dosaggio giornaliero per la sindrome dell'intestino irritabile: 0,2-0,4 ml di olio essenziale tre volte al giorno in capsule gastroresistenti (21, 58).

Uso esterno

Preparazioni diluite, semisolide od oleose contenenti il 5-10% di olio essenziale; preparazioni idroalcooliche contenenti il 5-10% di olio essenziale; unguenti nasali contenenti l'1-5% della droga (21).

Bibliografia

1. *British pharmacopoeia*. Vol. 1 (International edition and addendum). London, Her Majesty's Stationery Office, 1995.
2. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
3. *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Jakarta, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1979.
4. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
5. *African pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
6. Blaschek W et al. Eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, february 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstract Services).
8. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
9. Bisset NG, *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
10. Evans WC. *Pharmacognosy*, 14th ed. London, WB Saunders Co., 1996.
- 11.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. Samuelsson G. *Drugs of natural origin, a textbook of pharmacognosy*. Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press, 1992.

15. Dew MJ, Evans BK, Rhodes J. Peppermint oil for the irritable bowel syndrome: a multicentre trial. *British Journal of Clinical Practice*, 1984, 38:394,398.
16. Leicester RJ, Hunt RH. Peppermint oil to reduce colonic spasm during endoscopy. *Lancet*, 1982, 2:989.
17. Liu JH et al. Peppermint oil and irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology*, 1997, 32:765-768.
18. Pittler MH, Ernest E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 1998, 93:1131-1135.
19. Rees WDW, Evans BK, Rhodes J. Treating irritable bowel of syndrome with peppermint oil. *British Medical Journal*, 1979, 280:835-836.
20. Wildgrube HJ. Untersuchungen zur Wirksamkeit von Peppermintöl auf Besuchwerdebild und funktionelle Parameter bei Patienten mit Reizdarm-Syndrom (Studie). *Naturheilpraxis*, 1988, 41:591-596.
21. Blumethal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
22. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, Pharmaceutical Press, 1996.
23. May B et al. Efficacy of a fixed peppermint oil/caraway oil combination in non-ulcer dyspepsia. *Arzneimittel-Forschung*, 1996, 46:1149-1153.
24. Bromm B et al. Effects of methol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neuroscience Letters*, 1995, 187:157-160.
25. Göbel H et al. Effect of peppermint and eucalyptus oil preparations on neurophysiological and experimental algometric headache parameters. *Cephalgia*, 1994, 14:228-234.
26. Göbel H, Schmidt G. Effekt von Peppermint- und Eukalyptusölpräparationen in experimentellen Kopfschmerzmodellen. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1995, 16:23-33.
27. Göbel H et al. Essential plant oils and headache mechanism. *Phytomedicine*, 1995, 2:93-102.
28. El-Keltawi NEM et al. Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. *Herba Polonica*, 1980, 26:245-250.
29. Janssen AM et al. Screening for antibacterial activity of some essential oils by the agar overlay technique. *Pharmaceutish Weekblad (Scientific Edition)*, 1986, 8:289-292.
30. Ross SA et al. Antimicrobial activity of some Egyptian plants. *Fitoterapia*, 1980, 51:201-205.
31. Begum J et al. Stufidies on essential oils for their antibacterial and antifungal properties. Part I. Preliminary screening of 35 essential oils. *Bangladesh Journal of Science and Industry Research*, 1993, 28:25-34.
32. Leifertova I, Lisa M. The antifungal properties of higher plants affecting some species of the genius *Aspergillus*. *Folia Pharmacie (Prague)*, 1979, 2:29-54.
33. Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea-pig. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:408-414.
34. Taddei I et al. Spasmolytic activity of peppermint, sage and rosemary essences and their major constituents. *Fitoterapia*, 1988, 59:463-468.
35. Gunn JWC. The camminative action of volatile oils. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1920, 16:93-143.
36. Taylor BA, Duthie HL, Luscombe DK. Inhibitory effect of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. *Gut*, 1983, 24:A992.
37. Taylor BA, Duthie HL, Luscombe DK. Inhibitory effect of peppermint and menthol on human isolated coli. *Gut*, 1984, 25:A1168-A1169.

38. Taylor BA, Duthie HL, Luscombe DK. Calcium antagonist activity of menthol on smooth gastrointestinal muscle. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1985, 20:293P-294P.
39. Taylor BA et al. Mechanism by which peppermint oil exerts its relaxant effect on gastrointestinal smooth muscle. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1985, 37 (Suppl. 1):104.
40. Triggie DJ et al. Peppermint oil as a calcium channel antagonist in intestinal smooth muscle and neuronal preparations. *Gastroenterology*, 1988, 94:A465.
41. Hills JM, Aaronson PI. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. An analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea-pigs. *Gastroenterology*, 1991, 101:55-65.
42. Giacchetti D, Taddei E, Taddei I. Pharmacological activity of essential oils on Oddi's sphincter. *Planta Medica*, 1988, 54:389-392.
43. Yamahara J et al. Cholagogic substances in Mentahe Herba. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1985, 39-280.
44. Harries N, James KC, Pugh WK. Antifoaming and carminative actions of volatile oils. *Journals of Clinical Pharmacology*, 1978, 2:171-177.
45. Thorup I et al. Short-term toxicity in rats dosed with peppermint oil. *Toxicology Letters*, 1983, 19:207-210.
46. Sigmund CJ, McNally EF. The action of a carminative on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1969, 56:13-18.
47. Kingham JGC. Peppermint oil and colonic spasm. *Lancet*, 1995, 346-986.
48. Sparks MJW et al. Does peppermint oil relieve spasm during barium enema? *British Journal of Radiology*, 1995, 68:841-843.
49. Nash P et al. Peppermint oil does not relieve the pain of irritable bowel syndrome. *British Journal of Clinical Practice*, 1986, 40:292-293.
50. Rogers J, Tay HH, Misiewicz JJ. Peppermint oil. *Lancet*, 1988, ii:98-99.
51. Carling L, Svedberg L-E, Hulten S. Short-term treatment of the irritable bowel syndrome: a placebo-controlled trial of peppermint oil against hyoscyamine. *Opuscula Medica*, 1989, 34:55-57.
52. Lech AY et al. Handling of colon irritable med pebermynteolie. *Ugeskrift for Laeger*, 1988, 150:2388-2389.
53. Dalvi SS et al. Effect of peppermint oil on gastric emptying in man: a preliminary study using a radiolabelled solid test meal. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 1991, 35:212-214.
54. Göbel H et al. Oleum menthae piperitae: Wirkmechanismen und klinische Effektivität bei Kopfschmerz vom Spannungstyp. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 1995:817-824.
55. Doooms-Goossens A et al. Turpentine-induced hypersensitivity to peppermint oil. *Contact Dermatitis*, 1977, 3:304-308.
56. Fisher A. Reactions to menthol. *Cutis*, 1986, 38:17-18.
57. Saito F, Oka K. Allergic contact dermatitis due to peppermint oil. *Skin Research*, 1990, 32 (Suppl. 9):161-167.
58. *ESCAP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 3. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
59. Andersen PH, Jensen NJ. Mutagenicity investigation of peppermint oil in the *Salmonella*/mammalian microsome test. *Mutation Research*, 1984, 138:17-20.
60. Mintec capsules. *Pharmaceutical Journal*, 1986, 237:355.

61. Burr ML et al. Food allergic asthma in general practice. *Human Nutrition and Applied Nutrition*, 1985, 39A:349-355.
62. Lubow RM et al. Plasma-cell gingivitis: report of a case. *Journal of Periodontology*, 1984, 55:235-241.
63. Luke E. Addiction to mentholated cigarettes. *Lancet*, 1962, i:110.
64. Moller NE et al. Allergic and pseudo-allergic reactions caused by penicillins, cocoa and peppermint additives in penicillin factory workers examined by basophil histamine release. *Acta Pharmacologica Toxicologia*, 1984, 55:139-144.
65. Parys BT. Chemical burns resulting from contact with peppermint oil. *Burns including Thermal Injuries*, 1983, 9:374-375.
66. Williams B. Palindromic rheumatism. *Medical Journal of Australia*, 1972, 2:390.
67. Hänsel R. *Phytopharmaka*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1991.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium Menthae Piperitae

Definizione

Folium Menthae Piperitae consiste nelle foglie essiccate di *Mentha x piperita* L. (Lamiaceae) (1-3).

Sinonimi

Mentha piperita (L.) Huds., *M. piperata* Stokes, *M. balsamea* Willd. (1, 4).

Alcuni nomi comuni

Amentha, american mint, balm mint, brandy mint, cabra-caa, curled mint, doun, menta piperita, hierbabuena, hortela pimenta, Katzenkraut, lamb mint, la menta, lamint, menta piemonte, mentea peperina, mentha pepe, menthe, menthe anglaise, menthe poivrée, moto yuyo, nána, ni naa, ni'na el fulfully, peppermint, pepper mint, peppermint, Pfefferminze, Pfefferminzblätter, piperita, pudeena, pum hub, yerba mota (1, 4, 5).

Areale di diffusione

Specie coltivata per scopi commerciali nell'Europa Settentrionale e Orientale e anche negli Stati Uniti d'America; si trova anche in Africa (1, 3, 6, 7).

Descrizione

Erba perenne, alta 30-90 cm. Fusti di forma quadrata, eretti od ascendenti, ramificati, la porzione superiore è sempre quadrangolare. Foglie opposte, picciolate, da ovato-oblunghe ad oblungo-lanceolate, serrate, punteggiate; verdi scure sulla pagina superiore. Fiori porporini, in densi spicasti terminali; ciascun fiore mostra un calice tubuloso con 5 denti appuntiti e pelosi, una corolla porporina, irregolare, divisa in 4, 4 stami corti, un ovario tetraloculare ed uno stilo sporgente che termina in uno stigma bifido. Il frutto consiste di 4 piccole noci ellissoidali (1, 7, 8).

Parte utilizzata: foglie essiccate

Aspetto generale

Da verde a bruno-verdastre. Foglie intere, frammentate o tagliate; sottili, fragili; la foglia intera è lunga 3-9 cm e larga 1-3 cm, spesso raggrinzita. Lamina ovale o lanceolata; apice acuminato; margine acutamente dentato; base asimmetrica. Nervatura pennata, sporgente sulla pagina inferiore, con nervature laterali che

si diramano da quella centrale con un angolo di circa 45°. Pagina inferiore lievemente pubescente e peli secretori visibili alla lente d'ingrandimento come punti giallastri brillanti. Picciolo solcato, di solito fino ad 1 mm di diametro e fino ad 1 cm di lunghezza (2).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico, penetrante; sapore caratteristico, aromatico (2).

Esame microscopico

Epidermide superiore composta da grandi cellule epidermiche chiare, con pareti verticali sinuose, stomi pochi od assenti, presenza di pochi peli ghiandolari; parenchima a palizzata con uno strato di cellule a colonna ricche di cloroplasti; parenchima lacunare, di 4-6 strati di cellule di forma irregolare contenenti cloroplasti e spazi intercellulari. Epidermide inferiore di cellule epidermiche piccole, con pareti verticali sinuose e numerosi stomi diacitici; in corrispondenza delle nervature centrale e laterali mostra come annessi peli tettori e secretori; peli tettori uniseriati, papillosi, 1-8 cellulari; i peli secretori hanno il piede mono- o bicellulare e la testa secretrice che contiene l'olio essenziale 1-8 cellulare. Cristalli di ossalato di calcio assenti; granuli di polline sferoidali e lisci (1, 4, 7, 8).

Droga in polvere

Verde-brunastra. Frammenti del tessuto delle foglie con cellule epidermiche a pareti sinuose, cuticola striata in corrispondenza delle nervature, stomi diacitici presenti soprattutto sull'epidermide inferiore, frammenti dell'epidermide vicina al margine della foglia con cellule isodiametriche che mostrano nelle pareti anticlinali evidenti granulosità e punteggiature; peli tettori corti, conici, unicellulari, bicellulari o allungati, pluricellulari uniseriati (3-8 cellule) con cuticola striata. Peli secretori di due tipi: a piede unicellulare con testa piccola, rotonda, unicellulare di 15-25 µm di diametro; oppure a piede unicellulare con testa grande, ovale, pluricellulare, di 55-70 µm di diametro composta da 8 cellule disposte a raggiera; frammenti del mesofillo di foglia dorsoventrale con un singolo strato di palizzata e 4-6 strati di parenchima lacunare; cristalli giallastri di mentolo sotto la cuticola delle cellule secernenti. Cristalli di ossalato di calcio assenti (1, 2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, cromatografia su strato sottile (1, 2). Gas cromatografia dell'olio essenziale ottenuto per distillazione in corrente di vapore (9).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Materiali organici estranei

Non più del 5% di fusti con diametro superiore a 1,5 mm; non più dell'8% di foglie con macchie brune causate da *Puccinia menthae* (2); non più del 2% di altri materiali estranei (2).

Ceneri totali

Non più del 15% secondo la *Farmacopea Europea* (2); non più del 12% secondo la *Farmacopea Africana* (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1,5% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (2). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (2) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (10) e sui residui dei pesticidi (11).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10).

Altri tests di purezza

Ceneri solforiche, materiali di estrazione solubili in acqua e perdita all'essiccazione da determinare in accordo con le norme nazionali.

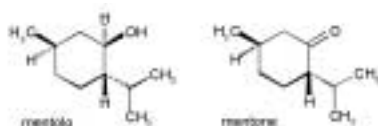
Saggi chimici

Le foglie intere o tagliate contengono rispettivamente non meno dell'1,2% o dello 0,9% (v/p) di olio essenziale determinato come descritto nella *Farmacopea Europea* (2).

Principali costituenti chimici

Il principale costituente delle foglie è l'olio essenziale (0,5-4%), il quale contiene mentolo (30-55%) e mentone (14-32%). Il mentolo è nella maggior parte presente come alcool libero e in piccole quantità come estere acetato (3-5%) e valerato. Altri monoterpeni presenti sono l'isomentone (2-10%), l'1,8-cineolo (6-14%), l' α -pinene (1,0-1,5%), il β -pinene (1-2%), il limonene (1-5%), il neomentolo (2,5-3,5%) e il mentofurano (1-9%) (2, 4, 6, 12, 13).

La struttura dei due principali monoterpeni, mentolo e mentone, è riportata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento sintomatico della dispepsia, della flatulenza e delle coliche intestinali (1, 3, 14, 15).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come emmenagogo, vermifugo, induttore della lattazione e sedativo. Viene impiegata per trattare la bronchite, la dissenteria bacillare, il diabete, la diarrea, la dismenorrea, le febbri, l'ipertensione, l'itterizia, la nausea e le infezioni dei tratti respiratorio e urinario (5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Gli estratti di *Folium Menthae Piperitae* possiedono un'attività antibatterica e antivirale *in vitro*. L'aggiunta di foglie all'agar ha inibito la crescita di *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Vibrio parahaemolyticus* alle concentrazioni di 0,1-2,0% (p/v) (16). Gli estratti acquoso ed etanoliche delle foglie hanno ridotto il numero delle placche provocate dal virus della peste bovina alle concentrazioni di 4-8 mg/ml (17). Gli estratti acquosi hanno dimostrato di essere attivi contro i seguenti virus in colture di uovo e cellulari: malattia di Newcastle, Herpes simplex, vaccino, Semliki Forest e West Nile (18).

Contrazione della muscolatura liscia

Un estratto delle foglie con etanolo al 31% ha inibito *in vitro* alla concentrazione di 10 ml/l le contrazioni della muscolatura liscia dell'ileo di cavia indotte sia da acetilcolina che da istamina (19, 20). I risultati sono stati simili a quelli ottenuti con 0,13 mg di atropina (19). Una frazione acquosa flavonoidica isolata da un estratto delle foglie ha inibito *in vitro* ad una concentrazione corrispondente a 0,5 g delle foglie per ml le contrazioni dell'ileo di cavia indotte dal cloruro di bario (21).

Attività coleretica

L'iniezione di un infuso delle foglie (0,5 ml) o di una frazione flavonoidica (in quantità equivalente a 3,3 g delle foglie per kg di peso corporeo) ha aumentato la secrezione della bile in ratti e cani incannulati (dose di 0,4 mg/kg di peso corporeo) (21, 22). Una miscela di flavonoidi isolata dalle foglie ha esercitato un'attività coleretica nei cani (2 mg/kg di peso corporeo) (23). La flavomentina, un flavonoide isolato dalle foglie, ha stimolato nei cani (2 mg/kg di peso corporeo) la secrezione della bile e la sintesi degli acidi biliari (24). La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto delle foglie con etanolo al 30% (1 ml/kg) ha aumentato del 43% il flusso biliare. L'estratto non ha provocato sedazione nel topo a dosi fino a 10 ml/kg di peso corporeo (20).

Attività antiedematosa

L'applicazione topica ai topi (2,0 mg/orecchio) di un estratto metanolico delle foglie ha inibito l'edema indotto nell'orecchio dal 12-*O*-tetradecanoilforbolo-13-acetato (25).

Attività analgesica

La somministrazione intragastrica di un estratto delle foglie con etanolo al 30% ha inibito le contorsioni indotte nel topo dal fenilbenzochinone (ED_{50} 2,1 ml/kg di peso corporeo) (20).

Tossicologia

La somministrazione intragastrica di un estratto (50 g di foglie poste in infusione con 500 ml di acqua calda per 10 minuti e il liquido successivamente seccato) a 12 topi (dose singola di 4 g/kg di peso corporeo) non ha provocato depressione del sistema nervoso centrale, effetti tossici o mortalità (26).

Farmacologia clinica

Nessun dato disponibile.

Controindicazioni

Nessuna informazione disponibile.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Generali

I pazienti affetti da calcoli biliari non devono usare *Folium Menthae Piperitae* se non sotto il controllo del medico.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti le precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, la cancerogenesi, la mutagenesi, gli effetti sulla fertilità, gli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, le puerpere oppure l'uso pediatrico. Di conseguenza, Folium Menthae Piperitae non deve essere impiegata nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Nessuna informazione disponibile.

Forme di dosaggio

Foglie essiccate (2, 3). Tintura e infusi (6). Conservare in un recipiente ben chiuso e al riparo dalla luce (2).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 1-3 g di droga tre volte al giorno (14, 27). Infuso: versare 150 ml di acqua bollente sopra 1,5-3,0 g (un cucchiaino da tavola) di foglie essiccate, attendere 10 minuti, scolare e bere in tre volte al giorno fra i pasti (6, 15, 28). Tintura: 2-3 ml (1:5, etanolo al 45%) tre volte al giorno (14).

Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos. Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
2. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
3. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
4. Blaschek W et al., eds *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
8. Evans WC. *Pharmacognosy*, 14th ed. London, WB Saunders Co., 1996.
9. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
10. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/FSF/FOS/97.7).
12. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
13. Samuelsson G. *Drugs of Natural origin, a textbook of pharmacognosy*. Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press, 1992.
14. Bradley PR, ed. *British herbal compendium*. Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.

15. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
16. Aktug SE, Karapinar M. Sensitivity of some common food-poisoning bacteria to thyme, mint and bay leaves. *International Journal of Food Microbiology*, 1986, 3:349-354.
17. Alwan AH et al. Antiviral activity of some Iraqi indigenous plants. *International Journal of Crude Drug Research*, 1988, 2:107-111.
18. Herrman EC Jr, Kucera LS. Antiviral substances in plants of the mint family (Labiatae). III. Peppermint (*Mentha piperita*) and other mint plants. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1967:874-878.
19. Forster HB et al. Antispasmodic effects of some medicinal plants. *Planta Medica*, 1980, 40:309-319.
20. Leslie GB. A pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath herbal remedies. *Medica*, 1978, 8:3-19.
21. Lallement-Guilbert N, Bézanger-Beauquesne L. Recherches sur les flavonoïdes quelques Labiées médicinales (romarin, menthe poivrée, sauge officinale). *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1970, 4:92-107.
22. Steinmetzer K. Experimentelle Untersuchungen über Chologoga. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1926, 39:1418-1422, 1455-1457.
23. Paschenik IK. Study of choleretic properties specific to flavonoids from *Mentha piperita* leaves. *Farmakologia Toksikologiya*, 1966, 21:735-737.
24. Paschenik IK, Gella EV. Choleretic preparation from peppermint. *Farmatsevtichnyi Zhurnal (Kiev)*, 1966, 21:49-53.
25. Yasukawa K et al. Inhibitory effect of edible plant extracts on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear edema in mice. *Phytotherapy Research*, 1993, 7:185-189.
26. Della Loggia R et al. Evaluation of some pharmacological activities of a peppermint extract. *Fitoterapia*, 1990, 61:215-221.
27. Wichtl M. Pfefferminzblätter. In: Wichtl M, ed. *Teedroge*, 2nd ed. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989:372-374.
28. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 3. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium Ocimi Sancti

Definizione

Folium Ocimi Sancti consiste nelle foglie fresche o essiccate di *Ocimum sanctum* L. (Lamiaceae) (1-3).

Sinonimi

Moschosma tenuiflorum (L.) Heynhold, *Ocimum album* Blanco, *O. anisodorum* Muell., *O. brachiatum* Hasskarl, *O. flexuosum* Blanco, *O. frutescens* Burm.f., *O. gratissimum* Lour., *O. inodorum* Burm.f., *O. monachorum* L., *O. nelsonii* Zipp ex Span., *O. tenuiflorum* L., *O. virgatum* Blanco (4).

Alcuni nomi comuni

Badrooj, basilic des moines, bazsalikom levél, daun lampes, garden balsam, green tulsi, holy basil, huong nhu tjia, jagu lu myah, kamimebouki, kaphrao, kaprao, kemangi, kemangi laki, kra phrao, lampas, monk's basil, peihan, rayhan, reihan, sacred basil, saling-kugon, saling-kugon ma, selaseh puteh, solasi, sulasi, sursa, tamole, thulasi, tjlsi, tulashi, tulasi, tulsi (1, 4-9).

Areale di diffusione

Specie indigena dell'India e di parti dell'Africa Settentrionale e Orientale, delle isole di Hainan e di Taiwan, della Cina. Viene coltivata nell'Asia del Sud-Est (6, 8, 10).

Descrizione

Erba od arbusto, fino ad 1 m di altezza, spesso molto ramificato. Fusto quadrato, parti inferiori quasi seghettate, parti superiori lievemente solcate e più densamente pubescenti o subglabre. Foglie semplici, opposte, oblunghe, ovate od ovali-oblunghe, 2,7-7,5 cm di lunghezza, 1-3 cm di larghezza, con apice acuto, base cuneata, da ottusa ad arrotondata, margine intero, ondulato o seghettato, entrambe le facce con peli sottili e punteggiate; picciolo lungo da 0,2 a 3,0 cm. Calice lungo 0,2-0,4 cm, con o senza peli lunghi o corti, ciliato, densamente coperto di ghiandole; labbro superiore lungo 2,0-3,5 mm, ovale, brevemente acuminato; labbro inferiore lungo 1,0-2,5 mm, dentato, denti lineari-acuminati su una base equid-od inequilaterale, da triangolare ad ovata, i due denti anteriori eguaglianti od appena sorpassanti il labbro superiore; calice nel frutto non completamente chiuso dai denti. Parte superiore della corolla villosa e coperta di ghiandole nella parte più alta, lobi del labbro superiore arrotondati, lobi del labbro inferiore da ottusi

ad arrotondati. Noci obovoidi, marroni scure o nere, lunghe 1-2 mm; il pericarpo si rigonfia in una massa viscida quando inumidito (6, 8, 11, 12).

Parte utilizzata: foglie fresche o essiccate

Aspetto generale

Foglie da verdi a bruno-verdastre, lunghe 2,5-7,5 cm, larghe 1-3 cm, oblunghe, ovate, od ovali-oblunghe, con apice acuto, base cuneata, da ottusa ad arrotondata, nervature pennate, margine seghettato od intero ed ondulato; sottili ma carnose, entrambe le facce coperte di peli sottili; picciolo cilindrico, lungo 1-2 cm, coperto di peli sottili (1).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico, aromatico; sapore leggermente pungente (1, 2)

Esame microscopico

Sezione trasversale della foglia attraverso la nervatura centrale: l'epidermide superiore è costituita da uno strato di cellule piccole, quadrangolari e trasparenti a parete sottile e cuticola sottile liscia. In visione tangenziale, queste cellule sono poligonali con pareti diritte od ondulate. L'epidermide inferiore è costituita da uno strato di cellule piccole, quadrangolari e trasparenti a parete sottile e cuticola sottile liscia. Peli inclinati, costituiti da 2-6 cellule; peli ghiandolari corti, del tipo caratteristico delle Lamiaceae, costituiti da un piede unicellulare ed una testa rotondeggiante di 2-4 cellule. Il parenchima a palizzata è costituito da uno strato di cellule cilindriche allungate contenenti clorofilla; il parenchima lacunare è costituito da cellule poligonali a pareti laterali sottili, diritte o lievemente ondulate. Fasci vascolari di tipo collaterale con cellule di collenchima. Stomi diacitici, sia sull'epidermide superiore che sull'inferiore (1).

Droga in polvere

Epidermide superiore con stomi diacitici, peli ghiandolari e cellule del palizzata; epidermide inferiore con stomi diacitici e le sottostanti cellule del lacunare; peli ghiandolari costituiti da 2-4 cellule; peli pluricellulari uniseriati con cellule collassate; fibre lignificate; vasi spiralati; rari granuli di polline; cellule di parenchima e di collenchima provenienti dai piccioli (2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1), cromatografia su strato sottile (2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (13).

Ceneri totali

Non più del 13% (1).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1% (1).

Ceneri solforiche

Non più del 20% (2).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 5% (1).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Non meno del 5,0% (2).

Perdita all'essiccamento

Non più del 14% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (14) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13) e sui residui di pesticidi (15).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Altri tests di purezza

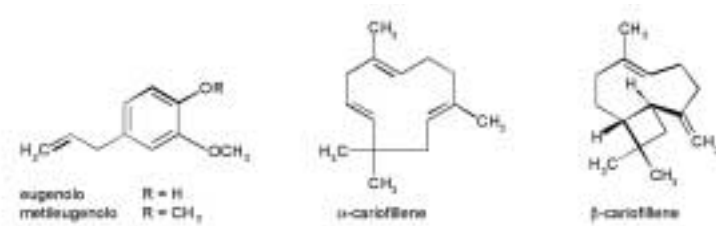
Tests chimici e per la determinazione dei materiali estranei da eseguire in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,5% di olio essenziale (3). Sono disponibili metodi di gas cromatografia e di gas cromatografia-spettrometria di massa per la determinazione qualitativa e quantitativa dei costituenti volatili (16).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti sono i tannini (4,6%) e l'olio essenziale (fino al 2%) (1). Le quantità dei più importanti costituenti dell'olio essenziale variano a seconda della distribuzione geografica della pianta e della diversità della fonte della droga: eugenolo (fino al 62%), metileugenolo (fino all'86%) e α - e β -cariofillene (fino al 42%). Sono anche presenti il metilcarvacrolo, il linaloolo e l'1,8-cineolo (4, 16-19). La struttura dei principali costituenti è riportata qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno. Nonostante esistano alcuni dati provenienti da studi clinici preliminari che sono in favore dell'uso di *Folium Ocimi Sancti* per il trattamento del diabete, è necessario che questi dati vengano confermati mediante ulteriori indagini.

Usi descritti nelle farmacopree e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento dell'artrite, dell'asma, della bronchite, del raffreddore, del diabete, della febbre, dell'influenza, dell'ulcera peptica e dei reumatismi (1, 8, 20).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'emicrania, dell'epilessia, delle malattie cardiache, della malaria, della sinusite, del morso dei serpenti, dei dolori di stomaco e del vomito. Viene impiegata anche come antelmintico, per stimolare la lattazione, per prevenire la perdita dei capelli e come tonico (7).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività analgesica

La somministrazione intraperitoneale o intragastrica dell'olio fisso (3 ml/kg di peso corporeo) ha significativamente inibito nei topi le contorsioni indotte con acido acetico ($P < 0,01$) (21). La somministrazione intragastrica ai topi di una sospensione acquosa o di un estratto metanolico delle foglie (100 mg/kg di peso corporeo) ha mostrato di esercitare un'attività analgesica nel test della piastra calda (22).

Attività spasmolitica

Un estratto delle foglie con etanolo al 50% ha inibito il broncospasmo e la dispnea pre-convulsiva indotti nella cavia con istamina quando sono stati somministrati per sonda gastrica (200 mg/kg di peso corporeo) (23, 24). La somministrazione intragastrica alle cavie dell'olio fisso ottenuto dalle foglie (0,5 ml/kg di peso corporeo) ha inibito il broncospasmo indotto sia dall'istamina che dall'acetilcolina e anche la dispnea pre-convulsiva (23-25).

Un estratto idroalcoolico delle foglie ha inibito *in vitro* gli spasmi muscolari indotti dall'istamina nell'ileo di cavia e gli spasmi muscolari indotti dall'acetilcolina nell'intestino tenue di cavia (26). Tuttavia, un estratto acquoso è risultato inattivo in entrambi questi tests (27). In un altro studio, estratti acquosi delle foglie hanno inibito *in vitro* gli spasmi muscolari indotti nell'intestino di coniglio con l'acetilcolina, l'istamina e il carbacolo (28).

Attività antimicrobica

Un estratto delle foglie con etere o con etanolo al 95% ha inibito *in vitro* la crescita di *Staphylococcus aureus* e di *S. citreus* (29, 30) e di *Mycobacterium tuberculosis* (29, 31). Un estratto delle foglie con acqua calda ha inibito la crescita *in vitro* di *Trichophyton mentagrophytes* (32), mentre la crescita di *Aspergillus fumigatus* e di *A. niger* è stata inibita *in vitro* quando posti in coltura in piastre con agar contenente le foglie polverizzate (33).

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intragastrica alle cavie di un estratto idroalcoolico delle foglie o dell'olio essenziale (10 ml/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema indotto dall'istamina, dalla serotonina e dalla carragenina nella zampa dei ratti e delle cavie (23, 24). La somministrazione intragastrica dell'olio fisso e dell'acido linolenico estratti dalle foglie ha inibito l'edema indotto nella zampa dei ratti dalla prostaglandina E_2 , dal leucotriene, dalla carragenina e dall'acido arachidonico (34). La somministrazione intragastrica di un estratto acquoso delle foglie (100 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema indotto nella zampa dei ratti dall'olio di croton e dalla carragenina (22). Anche la somministrazione intraperitoneale ai ratti di un estratto acquoso delle foglie (100 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema della zampa indotto dalla carragenina (35). Un estratto idroalcoolico delle foglie alla concentrazione di 750 µg/ml ha inibito *in vitro* dell'88% l'attività della prostaglandina sintetasi (36). Un estratto acquoso delle foglie (0,15 mg) ha esercitato nell'ileo e nell'intestino tenue isolati di cavia un'attività anticolinergica e antiistaminica (27).

Attività antipiretica

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto metanolico delle foglie (250 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso la febbre indotta dal vaccino antitifico (35). Tuttavia, la somministrazione intragastrica ai conigli di un estratto idroalcoolico delle foglie (10 mg) non ha soppresso la febbre indotta dal lievito (37).

Effetto sulla durata del sonno

La somministrazione intraperitoneale ai topi di un estratto acquoso o con etanolo al 70% delle foglie (30-40 mg/kg di peso corporeo) ha potenziato il sonno indotto dall'exobarbital e dal pentobarbital (28, 38).

Attività immunostimolante

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto acquoso o metanolico delle foglie (100-500 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato il titolo anticorpale sia nel test degli eritrociti di pecora che nel test dell'agglutinazione di Widal, dimostrando che il trattamento ha stimolato una risposta immunitaria umorale. È stata stimolata anche la risposta immunitaria cellulare, evidenziata dall'aumento della formazione dei linfociti e delle rosette di eritrociti (39). La somministrazione intragastrica ai ratti dell'olio essenziale ottenuto dalle foglie (100 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato il titolo sia degli anticorpi anti-eritrociti di pecora che della IgE (40).

Effetti endocrinologici

Sono stati studiati nel topo gli effetti di un estratto delle foglie sulla concentrazione sierica della triiodotironina, della tiroxina e del colesterolo. Dopo 15 giorni di trattamento (0,5 g/kg di peso corporeo, per sonda gastrica), è stata osservata una significativa diminuzione nella concentrazione sierica della tiroxina e nelle attività di perossidazione lipidica epatica e della glucosio-6-fosfatasi epatica. Non sono stati osservati cambiamenti nei livelli della triiodotironina. Sono risultate aumentate le attività della superossidodismutasi e della superossido catalasi (41).

Attività antiulcera

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto delle foglie con etanolo al 50% ha ridotto la concentrazione del corticosterone plasmatico, che è ritornata nella norma dopo 30 minuti di esposizione ad uno stimolo sonoro nocivo (100 dB) (42). Un estratto delle foglie con un solvente organico ha esercitato una significativa attività antiossidante in una varietà di sistemi *in vitro* (43). La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto delle foglie con etanolo al 70% (100 mg/kg di peso corporeo) ha prevenuto le ulcere indotte dall'acido acetilsalicilico e dallo stress (44). La somministrazione ai ratti delle foglie essiccate ha analogamente prevenuto le ulcere provocate dal raffreddamento e dall'acido acetilsalicilico (45). Tuttavia, la somministrazione intragastrica di un estratto metanolico delle foglie essiccate (2 g/kg di peso corporeo) non ha prevenuto le ulcere indotte nei topi mediante lo stress (46).

Attività ipoglicemizzante

La somministrazione intragastrica di un estratto delle foglie con etanolo al 50% (250 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto del 30% i livelli ematici del glucosio in ratti albinici con iperglicemia indotta sperimentalmente (26, 47). La

somministrazione intragastrica delle foglie (50-400 mg/kg di peso corporeo) a ratti resi diabetici con streptozocina ha provocato la riduzione dei livelli glicemici a digiuno (48).

Tossicità

Si trova descritto che la somministrazione intragastrica dell'eugenolo (400-600 mg/kg di peso corporeo) ha provocato il danneggiamento del fegato di topi nei quali questo organo era stato sperimentalmente privato del glutathione (49). Lo stesso composto è anche risultato citotossico negli epatociti isolati di ratto (50). Tuttavia, non sono stati osservati segni di tossicità generalizzata dopo che è stato iniettato intraperitonealmente (1 g/kg di peso corporeo) (26) o intradermicamente (10 g/kg di peso corporeo) (51) ai topi un estratto delle foglie con etanolo al 50%.

Farmacologia clinica

Asma

In uno studio non controllato, la somministrazione orale di un estratto acquoso delle foglie essiccate di *Ocimi Sancti* a 20 pazienti asmatici ha aumentato la *capacità vitale polmonare* e ha eliminato il respiro affannoso (52).

Livelli del glucosio e del colesterolo

In uno studio randomizzato, in cieco singolo, contro placebo e con disegno crossover, sono stati valutati gli effetti delle foglie essiccate sui livelli ematici del glucosio e sui livelli sierici del colesterolo in 40 pazienti con diabete non insulino-dipendenti. I pazienti hanno ricevuto per 4 settimane una dose orale giornaliera di 2,5 g di foglie. I livelli ematici del glucosio, misurati a digiuno e dopo i pasti, sono risultati diminuiti rispettivamente del 17,6% e del 7,3%. Anche livelli medi del colesterolo totale sono diminuiti leggermente (del 6,5%) durante il periodo di trattamento (20). Non sono stati osservati effetti collaterali.

Controindicazioni

Esistono segnalazioni contraddittorie sulla embriotossicità di *Folium Ocimi Sancti* (53, 54). Di conseguenza, l'impiego di *Folium Ocimi Sancti* è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Uno studio ha mostrato che l'eugenolo può essere epatotossico nel topo in cui è stato depleto il glutathione epatico (49). Di conseguenza, *Folium Ocimi Sancti*

deve essere impiegato con precauzione in pazienti che assumono farmaci in grado di provocare la deplezione del glutatione, come il paracetamolo (acetaminofene).

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Un estratto con acqua bollente delle foglie fresche di *Ocimum Sancti* non è risultato mutageno nei ceppi H-17 (*rec+*) e M-45 (*rec-*) di *Bacillus subtilis* ad una concentrazione di 0,5 ml/piasta (55). La somministrazione intragastrica delle foglie ha prevenuto l'impianto dell'embrione in vari modelli animali (54, 56). La somministrazione intragastrica delle foglie a topi maschi (10% nella dieta) ha inibito la spermatogenesi (57, 58).

Gravidanza: effetti teratogeni

Esistono segnalazioni contraddittorie sull'embriotossicità di *Folium Ocimi Sancti*. In uno studio, un estratto benzenico delle foglie non è risultato né teratogeno né embriotossico dopo che è stato somministrato intragastricamente ai ratti (200 mg/kg di peso corporeo) (53). Tuttavia, un altro studio ha dimostrato che gli estratti acquosi o benzenici delle foglie sono embriotossici quando somministrati intragastricamente ai ratti (100 mg/kg di peso corporeo) (54). (Vedi anche Controindicazioni).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerperio

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici oppure riguardanti l'uso pediatrico. Di conseguenza, *Folium Ocimi Sancti* non deve essere impiegata nei bambini senza la supervisione del medico.

Reazioni avverse

Non risultano descritti effetti collaterali osservati nel corso degli studi clinici (20, 52).

Forme di dosaggio

Droga grezza e sue preparazioni (4).

Posologia

(Salvo diversa prescrizione)

Dosaggio giornaliero: 6-12 g di droga grezza in decotto (8).

Bibliografia

1. *Materia medica Indonesia, Jilid VI*. Jakarta, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia, 1995.
2. *Thai herbal pharmacopoeia*. Vol. 1. Bangkok, Prachachon Company, 1995.
3. *Vietnamese pharmacopoeia*, 1st ed. Hanoi, Nha Xuat Ban Y Hoc, 1983.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Cambie RC, Ash J. *Fijian medicinal plants*. Australia, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, 1994.
6. *Manual for cultivation, production and utilization of herbal medicines in primary health care*. Nonthaburi, Department of Medical Science, Ministry of Health, 1990.
7. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, January 28, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
8. *Medicinal plants in Viet Nam*, Manila, WHO regional Office for the Western Pacific, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3).
9. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986
10. Iwu MM, *Handbook of African medicinal plants*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.
11. Backer CA, Backhuisen van der BrinK RC, eds. *Flora of Java. Vol. 2*. Noordhof, NVP, 1965.
12. *Medicinal plants in the South Pacific*, Manila, WHO Regional Office for the Western Pacific, 1990 (WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 19).
- 13.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
14. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
16. Sukari MA, Takahashi S. Biological activity of some Malaysian plant extracts, *Pertanika*, 1988, 11:249-253.
17. Brophy J, Jogia MK. Essential oils from two varieties of Fijian *Ocimum sanctum* (Tulsi). *Fiji Agricultural Journal*, 1984, 46:21-26.
18. Maheshwari ML et al. Essential oil of sacred basil (*Ocimum sanctum*). *Indian Perfumer*, 1987, 31:137-145.
19. Lal RN, Sen TK, Nigam MC. Gas chromatography of the essential oil of *Ocimum sanctum* L. *Parfümerie und Kosmetika*, 1978, 59:230-231.
20. Agrawal P, Rai V, Singh RB. Randomized, placebo-controlled, single-blind trial of holy basil leaves in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1996, 34:406-409.
21. Singh S, Majumdar DK. Analgesic activity of *Ocimum sanctum* and its possible mechanism of action. *International Journal of Pharmacognosy*, 1995, 33:188-192.
22. Godhwani S et al. *Ocimum sanctum*: an experimental study evaluating its anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity in animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 1987, 21:153-163.
23. Singh S, Agrawal SS. Anti-asthmatic and anti-inflammatory activity of *Ocimum sanctum* L. *Journal of Research and Education in Indian Medicine*, 1991, 10:23-28.
24. Singh S, Agrawal SS. Anti-asthmatic and anti-inflammatory activity of *Ocimum sanctum*. *International Journal of Pharmacognosy*, 1991, 29:306-310.

25. Singh S, Majumdar DK, Yadav MR. Chemical and pharmacological studies on fixed oil of *Ocimum sanctum*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1996, 34:1212-1215.
26. Dhar ML et al. Screening of Indian plants for biological activity: Part. 1. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1968, 6:232-247.
27. Ketusinh O et al. Smooth muscle actions of some Thai herbal carminatives. *Thai Journal of Pharmacology*, 1984, 6:11-19.
28. Swingh TJ et al. Preliminary pharmacological investigations of *Ocimum sanctum*, Linn. *Indian Journal of Pharmacy*, 1979, 32:92-94.
29. Gupta KC, Viswanathan R. A short note on antitubercular substance from *Ocimum sanctum*. *Antibiotics and Chemotherapy*, 1955, 5:22-23.
30. Phadke SA, Kulkarni SD. Screening of in vitro antibacterial activity of *Terminalia chebula*, *Eclipta alba* and *Ocimum sanctum*. *Indian Journal of Medical Science*, 1989, 45:113-117.
31. Reddi GS et al. Chemotherapy of tuberculosis? antitubercular activity of *Ocimum sanctum* leaf extract. *Fitoterapia*, 1986, 57:114-116.
32. Rai MK, Upadhyay S. Screening of medicinal plants of Chindwara district against *Trichophyton mentagrophytes*: a casual organism of *Tinea pedis*. *Hindustan Antibiotic Bulletin*, 1988, 30:33-36.
33. Saksena N, Tripathi HHS. Plant volatiles in relation to fungistasis. *Fitoterapia*, 1985, 56:243-244.
34. Singh S, Majumdar DK. Evaluation of anti-inflammatory activity of fatty acids of *Ocimum sanctum* fixed oil. *Indian Journal of experimental Biology*, 1997, 35:380-383.
35. Chattopadhyay RR et al. A comparative evaluation of some anti-inflammatory agents of plant origin. *Fitoterapia*, 1994, 65:146-148.
36. Tseng CF et al. Inhibition of in vitro prostaglandin and leukotriene biosynthesis by cinnamoyl- ϵ -phenethylamine and *N*-acyldopamine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1992, 40:396-400.
37. Mokka-smit M et al. Pharmacological evaluation of Thai medicinal plants. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 1971, 54:490-503.
38. Sakina MR et al. Preliminary psychopharmacological evaluation of *Ocimum sanctum* leaf extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 1990, 28:143-150.
39. Godhwani S et al. *Ocimum sanctum*: a preliminary study evaluating its immuno-regulatory profile in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 1988, 65:301-302.
40. Mediratta PK et al. Effect of *Ocimum sanctum* Linn. On humoral immune responses. *Indian Journal of Medical Research*, 4:384-386.
41. Panda S, Kar A. *Ocimum sanctum* leaf extract in the regulation of thyroid function in the male mouse. *Pharmacology Research*, 1998, 38:107-110.
42. Sembulingam K et al. Effect of *Ocimum sanctum* Linn. On noise-induced changes in plasma corticosterone levels. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1997, 41:139-143.
43. Maulik G et al. Evaluation of antioxidant effectiveness of a few herbal plants. *Free Radical Research*, 1997, 27:221-228.
44. Bhargava KP, Singh N. Anti-stress activity of *Ocimum sanctum* Linn. *Indian Journal of Medical Research*, 1981, 73:443-451.
45. Singh N et al. Indian plants as anti-stress agents. In: *Proceedings of the International Congress of Natural Products*. Chapel Hill, NC, 1988, Abstract 202.
46. Yamazaki M et al. Studies on pharmacologically active principles from Indonesian crude drugs. I. Principle prolonging pentobarbital-induced sleeping time from *Curcuma xanthorrhiza* RoxB. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1988, 36:2070-2074.

47. Giri JP et al. Effect of Tulsi (*Ocimum sanctum*) on diabetes mellitus. *Indian Journal of Nutrition and Dietetics*, 1987, 24:337-342.
48. Chattopadhyay RR. Hypoglycemic effect of *Ocimum sanctum* leaf extract in normal and streptozocin-diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1993, 31:891-893.
49. Mizutani T et al. Hepatotoxicity of eugenol and related compounds in mice depleted of glutathione: structural requirements for toxic potency. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1991, 73:87-95.
50. Thompson DC et al. Metabolism and cytotoxicity of eugenol in isolated rat hepatocytes. *Chemico-biological Interactions*, 1991, 77:137-147.
51. Mokkhasmit M et al. Toxicity study of some Thai medicinal plants. *Bulletin of the Departement of Medical Sciences of Thailand*, 1971, 12:36-65.
52. Sharma G. Antiasthmatic effect of *Ocimum sanctum*. *Sacitra Ayurveda*, 1983, 35:665-668.
53. Batta SK, Santhakumari G. The antifertility effect of *Ocimum sanctum* and *Hibiscus rosa sinensis*. *Indian Journal of Medical Research*, 1970, 59:777-781.
54. Vohora SB et al. Antifertility screening of plants. Part III. Effect of six indigenous plants on early pregnancy in albino rats. *Indian Journal of Medical Research*, 1969, 57:893-899.
55. Ungsurungsie M et al. Mutagenicity screening of popular Thai spices. *Food and Cosmetic Toxicology*, 1982, 20:527-530.
56. Kamboj VP. A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian Journal of Medical Research*, 1988, 81:336-355.
57. Kasnhnathan S et al. Antifertility effects of *Ocimum sanctum* L. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1972, 10:23-25.
58. Seth SD et al. Antispermato-genic effect of *Ocimum sanctum*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1981, 19:975-976.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Oleum Oenotherae Biennis

Definizione

Oleum Oenotherae Biennis consiste nell'olio fisso ottenuto dai semi di *Oenothera biennis* L. (Onagraceae).

Sinonimi

Oenothera communis Léveillé, *Oenothera graveolens* Gilib., *Onagra biennis* Scop., *Onagra vulgaris* Spach. (1).

Alcuni nomi comuni

Enotera, evening primrose, hhashyshat el hhimar, king's cureall, la belle de nuit, ligetszépeolaj, mematsuyoigusa, Nachtkerzenöl, onagre, raghan-e gole magrebi, teunisbloem (1-7)

Areale di diffusione

Indigena in Europa e naturalizzata in Nord America (7, 8).

Descrizione

Pianta biennale, raramente annuale, alta fino a 1,25 m. Radice spessa, conica e giallastra, che produce una rosetta basale, schiacciata, di foglie ottuse, dalle quali si sviluppa un fusto pubescente, molto ramificato, rossastro; i fusti portano foglie brevemente picciolate, alterne, da lanceolate ad ovate, intere, lunghe 4 cm. Fiori molto profumati, dal diametro di 3-5 cm, gialli, in spighe erette, con 4 petali; si aprono alla sera ed appassiscono dopo una notte. La capsula contiene molti piccoli semi bruno-rossastri. La pianta dà facilmente luogo alla formazione di ibridi (2, 9).

Parte utilizzata: olio fisso ottenuto dai semi

Aspetto generale

Liquido color ambra chiaro.

Proprietà organolettiche

Inodore; sapore: oleoso.

Tests di identificazione

Metodi standard per l'analisi degli acidi grassi (1, 9).

Tests di purezza

Microbiologici

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Chimici

Indice di rifrazione: 1,476-1,480 (5).

Peso specifico: 0,920-0,930 (5).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (11). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (11) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (10) e sui residui di pesticidi (12).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Altri tests di purezza

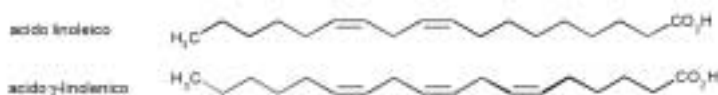
Quantità di materia organica estranea acida da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

I limiti di concentrazione dell'acido linoleico (*cis*-linoleico) e dell'acido γ -linolenico (*cis*- γ -linolenico) necessitano ancora di essere stabiliti. Tuttavia, possono essere presi in considerazione sulla base dei dati di letteratura valori non inferiori rispettivamente al 60% ed al 7%. È disponibile per l'analisi quantitativa un metodo gas cromatografico (13).

Principali costituenti chimici

I componenti principali sono l'acido linoleico (acido *cis*-linoleico) (65-80%), l'acido γ -linolenico (acido *cis*- γ -linolenico) (8-14%), l'acido oleico (6-11%), l'acido palmitico (7-10%) e l'acido stearico (1,5-3,5%). Gli altri componenti comprendono steroli ed alcoli triterpenici (1, 3, 6, 14, 15). Le strutture dell'acido linoleico e dell'acido γ -linolenico sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Per somministrazione interna nel trattamento sintomatico dell'eczema atopico (2, 16-21), della neuropatia diabetica (22, 23) e della mastalgia (24-26). L'evidenza clinica per l'impiego nell'artrite reumatoide (27-30) è contraddittoria; altrettanto dicasi per i risultati degli studi clinici condotti su donne sofferenti della sindrome premestruale (31-35). Per ottenere dati più chiari, sono necessarie ulteriori sperimentazioni cliniche ben disegnate. I risultati ottenuti nelle sperimentazioni cliniche non giustificano l'uso di *Oleum Oenotherae Biennis* per il trattamento dei sintomi climaterici o della psoriasi (36, 37).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Per applicazione topica nel trattamento delle ustioni e delle ferite di secondaria importanza.

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Per somministrazione interna nel trattamento dell'asma, della tosse, dei disturbi gastrointestinali, del dolore e della pertosse (2, 9, 38).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antiallergica

Oleum Oenotherae Biennis è stato aggiunto alla dieta (1 g/kg di peso corporeo per 5 giorni) di cavie sensibilizzate all'ovoalbumina prima di esporle sequenzialmente a inalazioni dell'allergene. Il trattamento con l'olio fisso ha ridotto la gravità delle reazioni bronchiali conseguenti all'esposizione all'allergene; le reazioni sono state meno gravi negli animali esposti 80 minuti dopo il trattamento (86% di riduzione) rispetto a quelli esposti dopo 10 minuti (33% di riduzione) (39).

Effetti sul colesterolo e sui livelli dei trigliceridi

La somministrazione per 6 settimane dell'olio fisso ai conigli (15% in una dieta ad elevato contenuto di colesterolo) ha ridotto i livelli sierici del colesterolo totale e dei trigliceridi e ha aumentato i livelli delle lipoproteine ad alta densità (40). Una diminuzione dei livelli plasmatici ed epatici dei trigliceridi e del colesterolo è stata osservata in ratti nutriti per 5 settimane con una dieta contenente l'olio fisso (10% in una dieta ad alto tenore di colesterolo) (41). L'olio fisso ha inoltre aumentato i livelli sierici delle lipoproteine ad alta densità, delle IgG e dei leucociti in topi nutri-

ti per 6 settimane con una dieta normale contenente il 10% di olio fisso (42). I livelli sierici del colesterolo totale e delle lipoproteine a densità molto bassa sono stati considerevolmente minori nei ratti nutriti per 13 settimane con una dieta ad alto tenore di colesterolo arricchita con il 10% di olio fisso dopo che erano stati nutriti per 8 settimane con una dieta normale (fin dalla nascita) (43).

Inibizione dell'aggregazione piastrinica

La somministrazione dell'olio fisso ai ratti (5 ml/kg di peso corporeo) ha inibito *ex vivo* l'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (14). Tuttavia, in un altro studio *ex vivo* non è stato osservato alcun effetto sull'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato in ratti nutriti con una dieta contenente l'olio fisso (10% nella dieta) (41). La somministrazione dell'olio fisso ai conigli (15% in una dieta ad alto tenore di colesterolo) ha ridotto *ex vivo* l'iperaggregazione piastrinica (40).

Attività antiipertensiva

Ratti nutriti per 7 settimane con una dieta contenente l'11% di olio fisso hanno mostrato una diminuzione nello sviluppo spontaneo dell'ipertensione (41, 44). Tuttavia, la risposta vascolare agli ormoni vasocostrittori noradrenalina e angiotensina II o al calcioantagonista verapamil è rimasta immutata (44). In un altro studio, la somministrazione intragastrica ai ratti dell'olio fisso (1 ml al giorno per 3 mesi) ha tuttavia ridotto in modo significativo la risposta vascolare alla renina e all'angiotensina II ($P < 0,05$) e ha aumentato in modo significativo lo sviluppo di un'attività vascolare simile a quella indotta dalla prostaciclina ($P < 0,05$) in confronto con i ratti di controllo che avevano ricevuto olio d'oliva (14). La somministrazione intragastrica dell'olio fisso ai ratti ha migliorato gli effetti ipotensivi della diidralazina, della clonidina e del captopril (45).

La somministrazione dell'olio fisso (147 nmol/ora tramite una pompa osmotica per 8 settimane) a ratti maschi nutriti con una dieta priva di grassi ha attenuato le risposte cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna) allo stress da isolamento cronico (46). Anche la somministrazione di acido γ -linolenico (0,4 mg/kg di peso corporeo/ora tramite una pompa osmotica per 8 settimane) ha attenuato le risposte cardiovascolari allo stress da isolamento cronico in ratti maschi geneticamente predisposti all'ipertensione (47). La somministrazione dell'olio fisso ai ratti (9% nella dieta) ha diminuito le aritmie cardiache indotte dall'ischemia (48).

Attività antiulcera

La somministrazione intragastrica dell'olio fisso ai ratti (10 ml/kg di peso corporeo) ha inibito il danno alla mucosa gastrica causato dalle ulcere indotte mediante legamento del piloro, farmaci antiinfiammatori non-steroidi e ipotermia. La stessa dose dell'olio fisso ha inoltre protetto la mucosa gastrica dal danno causato da agenti necrotizzanti (0,6 mol/l di acido cloridrico, 0,2 mol/l di idrato di sodio ed etanolo all'80%) (49).

Attività antiartritica

L'olio fisso somministrato sottocute ai ratti (4 mg/kg di peso corporeo) 1-15 giorni dopo la somministrazione dell'agente adiuvante ha soppresso l'artrite provocata dall'adiuvante stesso (50). La somministrazione intragastrica dell'olio fisso (0,2 ml/kg di peso corporeo) ha stimolato la fagocitosi, la produzione di linfociti T e l'attività cellulare natural killer in topi il cui sistema immunitario era stato soppresso mediante ciclofosfamide (51). L'applicazione topica giornaliera per 6 settimane dell'olio fisso (10%) alla pelle dei maiali ha migliorato la proliferazione cellulare (52).

Effetti sulla funzione nervosa

La somministrazione per 1 mese dell'olio fisso (10% nella dieta) a ratti con diabete indotto dalla streptozocina ha corretto la diminuzione della velocità di conduzione nervosa, ma non ha ridotto il prolungamento del tempo di ipossia causato dalla mancanza di conduzione. Inoltre, è aumentata anche la densità capillare dell'endonevrio. Il trattamento degli animali con flurbiprofene, un inibitore delle cicloossigenasi, ha ridotto gli effetti dell'olio fisso (53). La somministrazione intragastrica dell'olio fisso (1 g/kg di peso corporeo) per 6 settimane a ratti con diabete indotto da streptozocina ha migliorato la velocità di conduzione nel nervo motore sciatico ed ha aumentato il flusso sanguigno endoneurale sciatico (54). In un altro studio, la somministrazione intragastrica dell'olio fisso (5% della dieta) a ratti con diabete indotto da streptozocina ha prevenuto la diminuzione della velocità di conduzione nervosa senza influenzare i livelli del sorbitolo, del fruttosio e del mioinositolo nei nervi e neppure la diminuzione nel trasporto assonale della sostanza P (55).

Attività antiembriotossica

La somministrazione intragastrica durante i giorni di gestazione 4-8 dell'olio fisso (0,6 ml al giorno) a ratte gravide ha ridotto in modo significativo gli effetti embriotossici dell'etanolo (56).

Farmacologia clinica

Eczema atopico

Una meta-analisi di nove studi clinici contro placebo (quattro studi per gruppi paralleli e cinque con disegno crossover) destinati alla valutazione dell'efficacia di *Oleum Oenotherae Biennis* nel trattamento sintomatico di 311 pazienti affetti da eczema atopico ha concluso che l'olio fisso è più efficace del placebo (20). Tuttavia, due studi in doppio cieco e contro placebo che non erano stati inclusi nella meta-analisi, uno con disegno crossover condotto su 123 pazienti (dosi giornaliere per 4 settimane di 2-4 g per i bambini e di 6-8 g per gli adulti (57) e l'altro per gruppi paralleli condotto su 102 pazienti (dose non specificata) (58), hanno registrato risultati negativi. In un altro studio in doppio cieco e contro placebo, è stata valutata l'efficacia dell'olio fisso nel trattamento di 39 pazienti affetti da dermatite cronica alle mani. I pazienti hanno ricevuto 6 g di olio fisso o un placebo al giorno per 16 setti-

mane. Sono stati osservati miglioramenti in entrambi i gruppi a confronto, tuttavia senza che si siano verificate differenze significative (59). Uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo condotto su 99 pazienti ha valutato l'efficacia della somministrazione orale dell'olio fisso nel trattamento sintomatico dell'eczema atopico. I pazienti trattati con 2-4 g di olio fisso al giorno per 12 settimane hanno mostrato un miglioramento del 30-45% nella gravità complessiva dell'eczema, inclusa una significativa diminuzione del prurito e della desquamazione ($P < 0,002$) rispetto a quelli del gruppo placebo (21). Risultati analoghi sono stati ottenuti in uno studio multicentrico (60). In uno studio in doppio cieco per gruppi paralleli, la somministrazione orale di 430 mg di olio al giorno a 37 pazienti con psoriasi non ha condotto ad alcun miglioramento significativo dei sintomi (37).

Uno studio in doppio cieco e contro placebo ha valutato due dosi dell'olio fisso nel trattamento di 51 bambini affetti da dermatite atopica. I pazienti sono stati trattati per 8 settimane con un placebo o con l'olio fisso oppure con una combinazione di 50% di placebo e 50% di olio fisso (dose giornaliera di 0,5 g/kg di peso corporeo per tutti i trattamenti). Un miglioramento significativo della gravità complessiva dei sintomi clinici è stato osservato nei pazienti trattati con il solo olio fisso ($P = 0,046$). Questo trattamento ha anche aumentato la concentrazione degli acidi grassi omega-6 nelle membrane cellulari degli eritrociti (17). In uno studio non controllato, la somministrazione orale giornaliera per 4-20 settimane dell'olio fisso (3 g) ha migliorato in 12 bambini i sintomi dell'eczema atopico (2, 16, 18). In una sperimentazione per gruppi paralleli, in doppio cieco e contro placebo, 58 bambini con dermatite atopica sono stati trattati giornalmente per 16 settimane con un placebo o con l'olio fisso (2-4 g). Le concentrazioni plasmatiche degli acidi grassi essenziali sono aumentate nel gruppo trattato con l'olio fisso. Miglioramenti sintomatici sono avvenuti in entrambi i gruppi, ma non è risultata alcuna differenza significativa fra i due trattamenti (61). Il principale problema in questo studio è consistito nell'uso di un placebo contenente olio di girasole, che ha un contenuto di acidi grassi essenziali simile a quello dell'olio fisso.

Farmacocinetica

La concentrazione sierica di otto acidi grassi in relazione al tempo è stata misurata dopo la somministrazione orale dell'olio fisso a sei volontari sani. Sono state somministrate sei capsule di olio fisso (500 mg ciascuna) alla mattina e altrettante alla sera. Dopo ciascuna somministrazione, le concentrazioni nel siero degli acidi grassi (come esteri metilici) sono state determinate mediante gas cromatografia-spettrometria di massa. Dopo la somministrazione dell'olio fisso, l'acido γ -linolenico ha mostrato un profilo di assorbimento-eliminazione in cui l'area sotto la curva a 24 ore e la concentrazione massima (C_{max}) sono risultate aumentate in modo significativo oltre i valori basali. L'emivita dell'acido γ -linolenico è risultata più breve dopo la dose pomeridiana (2,7 ore) rispetto al trattamento della mattina (4,4 ore). I livelli sierici dell'acido diomo- γ -linolenico e dell'acido arachidonico non sono aumentati dopo la somministrazione dell'olio fisso (62).

Artrite reumatoide

Quattro sperimentazioni cliniche hanno valutato in un numero limitato di pazienti l'efficacia dell'olio fisso nel trattamento dell'artrite reumatoide (27-30). Tre di questi studi non hanno potuto verificare alcun significativo beneficio nell'uso dell'olio fisso (27, 28).

Uno studio prospettico di 12 settimane ha valutato gli effetti dell'olio fisso (4,8 ml equivalenti a 360 mg di acido γ -linolenico al giorno) in 20 pazienti affetti da artrite reumatoide. Tutti i pazienti hanno interrotto qualsiasi trattamento farmacologico, incluso quello con farmaci antiinfiammatori non steroidei, prima dello studio (almeno 4 settimane prima dell'inizio). In aggiunta all'olio fisso, i pazienti hanno ricevuto giornalmente vitamina E e un prodotto contenente zinco, acido ascorbico, niacina e piridossina. I sintomi dell'artrite reumatoide, quali l'ipersensibilità articolare, il gonfiore alle articolazioni, la rigidità e il dolore mattutini, sono stati valutati all'inizio dello studio e ad intervalli di due settimane durante il periodo di trattamento. Nonostante tre pazienti avessero denunciato miglioramenti dei sintomi durante il trattamento, lo studio ha concluso per l'assenza di effetti sui sintomi dell'artrite reumatoide (27). Un altro studio prospettico di 12 settimane che ha coinvolto 20 pazienti con artrite reumatoide ha valutato l'efficacia di 20 ml di olio fisso al giorno (equivalenti a 750 mg di acido γ -linolenico) (28). Il gruppo placebo ha ricevuto olio di oliva (20 ml al giorno). Tutti i pazienti hanno interrotto l'assunzione dei antiinfiammatori 7-10 giorni prima dell'inizio dello studio. Nonostante la concentrazione plasmatica della prostaglandina E_2 fosse diminuita in quattro dei pazienti trattati con l'olio fisso, non sono stati osservati cambiamenti significativi nei sintomi in nessuno dei due gruppi (27). Un terzo studio prospettico di 6 mesi, in doppio cieco e contro placebo, ha coinvolto 40 pazienti con artrite reumatoide e lesioni del tratto gastrointestinale superiore secondarie all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei. Diciannove pazienti hanno ricevuto 6 g di olio fisso e 120 mg di vitamina E al giorno, mentre 21 pazienti del gruppo placebo hanno ricevuto olio d'oliva (6 g al giorno). Nonostante tutti i pazienti abbiano continuato ad assumere farmaci antiinfiammatori non steroidei, tre in ciascun gruppo hanno ridotto la loro dose ad un'unica compressa al giorno. I risultati di questa sperimentazione hanno mostrato una riduzione significativa nella rigidità mattutina nei pazienti che ricevevano l'olio fisso da 3 mesi e questo effetto del trattamento è stato osservato anche dopo 6 mesi di trattamento. Una riduzione significativa ($P = 0,04$) del dolore e dell'indice articolare è stata osservata solo nei pazienti trattati con olio d'oliva (29).

Un beneficio significativo dell'olio fisso è stato osservato in uno studio in doppio cieco e contro placebo, che ha valutato l'efficacia dell'olio fisso, come monoterapia o in combinazione con olio di pesce, per il trattamento dell'artrite reumatoide in 34 pazienti che assumevano farmaci antiinfiammatori non steroidei. Dopo 12 mesi di trattamento, è stato osservato un significativo miglioramento soggettivo nei pazienti che ricevevano o l'olio fisso (540 mg al giorno) o la combinazione olio fisso/olio di pesce (rispettivamente 450 mg e 240 mg al giorno) in confronto con quelli del gruppo placebo. Inoltre, questi pazienti avevano nettamente ridotto il ricorso ai farmaci antinfiammatori non steroidei (30).

Sindrome premestruale

Una rassegna di quattro studi clinici (tre con disegno crossover) ha evidenziato un miglioramento dei sintomi della sindrome premestruale (SPM) dopo il trattamento con l'olio fisso (31-33). Uno di questi studi, in doppio cieco, contro placebo e con disegno crossover, ha valutato l'efficacia dell'olio fisso in donne sofferenti di SPM. Dopo 8 settimane, sono stati osservati in entrambi i gruppi un miglioramento di tutti i principali sintomi clinici della sindrome in questione. I sintomi sono migliorati del 60% nelle pazienti trattate con l'olio fisso e del 40% in quelle del gruppo placebo. L'irritabilità e la depressione sono notevolmente migliorate nel gruppo trattato con l'olio fisso (31). In uno studio non controllato, 196 donne con SPM hanno ricevuto due capsule di olio fisso (500 mg ciascuna) due volte al giorno durante la fase luteinica del ciclo mestruale. Le pazienti hanno assegnato un punteggio ai sintomi percepiti durante il ciclo prima del trattamento e per due cicli dopo il trattamento. Durante i due cicli dopo il trattamento, l'irritabilità è diminuita del 77%, la depressione del 74%, l'ipersensibilità e il dolore al seno del 76%, l'emicrania del 71% e il gonfiore alle caviglie del 63%. Questi miglioramenti sono risultati altamente significativi ($P < 0,001$) (31). Un altro studio non controllato ha valutato l'efficacia dell'olio fisso in 68 donne con grave SPM, che non avevano risposto ad almeno un altro regime terapeutico. Le pazienti sono state trattate con dosi crescenti di olio fisso, iniziando con due capsule da 500 mg due volte al giorno nella fase luteinica e aumentando fino a quattro capsule due volte al giorno durante l'intero ciclo nel caso non si fosse verificata alcuna risposta al trattamento. Una totale remissione dei sintomi è stata osservata nel 61% delle pazienti, mentre il 23% ha ottenuto una remissione parziale. Delle 36 donne che avevano sofferto di dolore al seno, 26 hanno avuto un sollievo totale dal dolore, cinque sollievo parziale e cinque non hanno mostrato alcun miglioramento (33).

Alcune rassegne (63, 64) hanno analizzato gli studi clinici più recenti condotti con l'olio fisso: sono stati selezionati sette studi contro placebo, solo cinque dei quali erano randomizzati. Cinque dei sette studi (tre dei quali randomizzati) hanno registrato miglioramenti nei sintomi della SPM. Tuttavia, due degli studi metodologicamente migliori, entrambi con disegno crossover, randomizzati, in doppio cieco e contro placebo, non hanno permesso di osservare alcun beneficio arrecato dall'olio fisso (34, 35). In uno studio, 27 donne affette da SPM hanno ricevuto 12 capsule dell'olio fisso (500 mg ciascuna) o un placebo al giorno. Il trattamento con l'olio fisso non ha ridotto né l'entità né la ciclicità dei sintomi (34). L'altro studio su 38 donne con PMS non ha riscontrato differenze tra l'olio fisso (6 g al giorno per 6 cicli) e il placebo nell'alleviare i sintomi (35).

In uno studio non controllato 19 donne con SPM sono state trattate con quattro capsule dell'olio fisso (500 mg ciascuna) due volte al giorno per cinque cicli. Una riduzione dei punteggi individuali dei sintomi (irritabilità, gonfiore addominale, fastidio al seno, depressione, ansia, stanchezza ed edema generalizzato) e nel punteggio complessivo dei sintomi della PMS è stata osservata dopo un ciclo e i miglioramenti sono continuati per tutti i cinque cicli (65). Gli effetti clinici e biochimici dell'olio fisso sono stati esaminati in 30 donne con grave e invalidante

SPM. Le pazienti sono state trattate con 3 g di olio fisso o con un placebo al giorno, incominciando dal giorno 15 del ciclo fino al successivo periodo mestruale. Il trattamento con l'olio fisso ha alleviato i sintomi della SPM rispetto al trattamento con il placebo. Non sono stati trovati cambiamenti nei livelli plasmatici della 6-cheto-prostaglandina $F_{1\alpha}$, dell'ormone follicolo-stimolante, dell'ormone luteinizzante, della prolattina, del progesterone, dell'estradiolo o del testosterone (66).

Mastalgia

L'effetto dell'olio fisso sulla mastalgia, uno dei sintomi della SPM, è stato valutato in uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo. Settantatré donne sono state trattate con l'olio fisso o con il placebo per 3 mesi. Nelle pazienti con mastalgia sia ciclica sia non ciclica, il trattamento con l'olio fisso ha ridotto in modo significativo il dolore e l'ipersensibilità del seno ($P < 0,02-0,05$) (25). Un'altra sperimentazione clinica in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia dell'olio fisso in 42 donne con dolore ed ipersensibilità al seno ciclici. Le pazienti sono state trattate con otto capsule (500 mg ciascuna) al giorno per 12 settimane. L'olio fisso ha mostrato di essere più efficace del placebo nel ridurre i noduli, l'ipersensibilità del seno e l'irritabilità, così come nell'indurre una sensazione di benessere ($P < 0,05$) (67).

È stata effettuata una rassegna di studi clinici randomizzati e di studi non controllati che hanno coinvolto 291 donne con grave e persistente mastalgia. Le pazienti sono state trattate giornalmente per 3-6 mesi con l'olio fisso (sei capsule con 500 mg), o con bromocriptina (5 mg) oppure con danazolo (200 mg). Nelle pazienti con mastalgia ciclica, sono state ottenute buone risposte nel 45% dei casi trattati con l'olio fisso, nel 47% dei casi trattati con bromocriptina e nel 70% dei casi trattati con danazolo. L'incidenza delle risposte da parte delle pazienti con mastalgia non ciclica è stata del 27%, 20% e 31% rispettivamente per i tre trattamenti. Sono state riportate reazioni avverse nel 2% delle pazienti trattate con l'olio fisso, nel 33% delle pazienti trattate con bromocriptina e nel 22% delle trattate con danazolo (26). Un'analisi effettuata in una clinica durante 17 anni di trattamento farmacologico della mastalgia ha permesso di valutare l'efficacia della somministrazione giornaliera di danazolo (200 mg), bromocriptina (5 mg) e dell'olio fisso (sei capsule da 500 mg) in 414 pazienti (324 con mastalgia ciclica e 90 non ciclica). Il trattamento con danazolo è risultato il più efficace (nel 79% delle pazienti); l'olio fisso e la bromocriptina sono risultati efficaci rispettivamente nel 58% e nel 54% delle pazienti. Tuttavia, l'incidenza delle reazioni avverse è stata più alta nelle pazienti trattate con danazolo e bromocriptina (30% e 35% rispettivamente) rispetto a quella nelle pazienti trattate con l'olio fisso (4%) (24).

Neuropatia diabetica

L'integrazione dietetica con olio fisso è stata associata al miglioramento clinico, neurofisiologico e sensorio quantitativo registrato in 22 pazienti di entrambi i sessi affetti da polineuropatia diabetica (22). Dopo uno studio clinico preliminare effet-

tuato nei 22 pazienti diabetici, effetti positivi su molti parametri neurologici e neurofisiologici sono stati riscontrati in uno studio parallelo in doppio cieco condotto su 111 pazienti d'ambo i sessi con lieve neuropatia diabetica (23).

La somministrazione orale giornaliera per 1 settimana dell'olio fisso a pazienti maschi diabetici e a volontari maschi sani (20 g, arricchiti con vitamina E) ha migliorato l'eritropoiesi ed ha cambiato in entrambi i gruppi i profili degli acidi grassi nel siero. Inoltre, in entrambi i gruppi è stata osservata l'inibizione del fattore di attivazione delle piastrine-4 e della β -tromboglobulina plasmatica (68).

Vampate di calore nella menopausa

L'efficacia dell'olio fisso è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo condotto su di 35 donne sofferenti di vampate di calore. Le pazienti sono state trattate per 6 mesi con quattro capsule dell'olio fisso (500 mg ciascuna, integrata con 10 mg di vitamina E naturale) o con un placebo due volte al giorno. Non è stato osservato alcun miglioramento significativo nelle vampate da menopausa nelle donne trattate con l'olio rispetto al placebo (36).

Disturbi cutanei uremici

Gli effetti della somministrazione orale dell'olio fisso sulle concentrazioni degli acidi grassi nel plasma e sui sintomi dei disturbi cutanei uremici (secchezza, prurito ed eritema) sono stati valutati in uno studio in doppio cieco condotto su pazienti emodializzati. I pazienti trattati con l'olio fisso (2 g al giorno) per 6 settimane hanno mostrato un aumento significativo dell'acido diomo- γ -linolenico plasmatico ($P < 0,05$) e una diminuzione significativa del prurito uremico ($P < 0,05$) (69).

Controindicazioni

Nessuna informazione disponibile.

Avvertenze

Oleum Oenotherae Biennis può far precipitare i sintomi dell'epilessia del lobo temporale non diagnosticata, particolarmente nei pazienti schizofrenici o nei pazienti che assumono farmaci epilettogeni come le fenotiazine (70-72).

Precauzioni

Generali

Oleum Oenotherae Biennis deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia clinica di epilessia, particolarmente se affetti da schizofrenia o in coloro che assumono farmaci epilettogeni come le fenotiazine (19, 70).

Interazioni con farmaci

Oleum Oenotherae Biennis ha inibito l'aggregazione piastrinica negli animali (14, 40) ed ha inibito il fattore di attivazione delle piastrine nell'uomo (68). Di conseguenza, i pazienti che assumono farmaci anticoagulanti insieme con l'olio fisso devono essere attentamente controllati.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, né su carcinogenesi, mutagenesi, diminuzione della fertilità, effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, né in caso di allattamento o di uso pediatrico. Di conseguenza, *Oleum Oenotherae Biennis* non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento o ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

Dopo il trattamento con *Oleum Oenotherae Biennis* sono stati riportati casi di emicrania, nausea, feci semiliquide e diarrea (2). La somministrazione dell'olio fisso ha fatto precipitare i sintomi dell'epilessia del lobo temporale non diagnosticata in pazienti schizofrenici che assumevano farmaci epilettogeni, in particolare le fenotiazine (72).

Forme di dosaggio

Olio fisso, come tale o in capsule (1, 13). Conservare in contenitore di vetro, ben colmo e a tenuta d'aria, protetto dal calore e dalla luce.

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 320-480 mg di olio fisso (calcolato come acido γ -linolenico) in dosi frazionate per l'eczema atopico e 240-320 mg in dosi frazionate per la mastalgia (19).

Bibliografia

1. Von Bruchhausen F et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 8th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
2. Briggs CJ. Evening primrose. *Canadian Pharmaceutical Journal*, 1986, 119:249-254.
3. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
4. *Pharmacopeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konvykiado, 1986.
5. *Japanese standards of bulk quasi-drug ingredients*. Tokyo, Yakuuji Nippo, 1991.
6. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*. London, Pharmcaeutical Press, 1996.
7. Pignatti S. *Flora d'Italia. Vol. II*. Bologna, Edagricole, 1982.
8. Mabberley DJ. *The plant book*, 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 1997.
9. Stuart M, ed. *The encyclopedia of herbs and herbalism*. London, Orbis Publishing, 1979.
- 10.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
13. Gibson R, Lines DR, Neumann MA. Gamma-linolenic acid (GLA) content of encapsulated evening primrose oil products. *Lipids*, 1992, 27:82-84.

14. Schölkens BA et al. Evening primrose oil, adietary prostaglandin precursor, diminishes vascular reactivity to renin and angiotensin II in rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1982, 8:273-285.
15. Dombek C, ed. *The Lawrence review of natural products: facts and comparisons*. St.Louis, MO, Walters Kluwer CO., 1993.
16. Biagi PL et al. A long-term study on the use of evening primrose oil (Efamol) in atopic children. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1988, 14:285-290.
17. Biagi PL et al. The effect of gamma-linolenic acid on clinical status, red cell fatty acid composition and membrane microviscosity in infants with atopic dermatitis. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1994, 20:77-84.
18. Bordoni A et al. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of children with atopic eczema. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 1987, 14:291-297.
19. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, Pharmaceutical Press, 1996.
20. Morse PF et al. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *British Journal of Dermatology*, 1989, 121:75-90.
21. Wright S, Burton JL. Oral evening primrose seed oil improves atopic eczema. *Lancet*, 1982, ii:1120-1122.
22. Jamal GA et al. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy : a double-blind placebo-controlled trial. *Diabetic Medicine*, 1990, 7:319-323.
23. Keen H et al. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic. Acid Multicenter Trial Group. *Diabetes Care*, 1993, 16:8-15.
24. Gateley CA et al. Drug treatments for mastalgia: 17 years' experience in the Cardiff mastalgia clinic. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1992, 85:12-15.
25. Pashby NL et al. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *British Journal of Surgery*, 1981, 68:801-824.
26. Pye JK, Mansel RE, Hughers LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet*, 1985, ii:373-377.
27. Hansen TM et al. Treatment of rheumatoid arthritis with prostaglandin E₁ precursors *cis*-linolenic acid and gamma-linolenic acid. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1983, 12:85-88.
28. Jantti J et al. Evening primrose oil and olive oil in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 1989, 8:238-244.
29. Brzeski M et al. Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *British Journal of Rheumatology*, 1991, 30:370-372.
30. Belch JJ et al. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1988, 47:96-104.
31. Horrobin DF. The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. *Journal of reproductive Medicine*, 1983, 28:465-468.
32. O'Brian PMS et al. Premenstrual syndrome : clinical studies on essential fatty acids. In: Horrobin DF, ed. *Omega-6-essential fatty acids. Pathophysiology and roles in clinical medicine*. New York, NY, Wiley-Liss, 1990:523-545.
33. Brush MG. Evening primrose oil in the treatment of premenstrual syndrome. In: Horrobin DF, ed. *Clinical uses of essential fatty acids*. Montreal, Eden Press, 1983.

34. Collins A et al. Essential fatty acids in the treatment of premenstrual syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 1993, 81:93-98.
35. Khoo SK et al. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Medical Journal of Australia*, 1990, 153:189-192.
36. Chenoy R et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *British Medical Journal*, 1994, 308:501-503.
37. Oliwiecki S, Burton JL. Evening primrose oil and marine oil in the treatment of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1994, 19:127-129.
38. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, November 6, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
39. Dorsch W, Schmidt O. Antiasthmatic effects of gamma-linolenic: acid—highdose evening primrose oil and borage oil stimulate allergen tachyphylaxis of sensitized guinea pigs and prevent allergen sensitization. *Phytomedicine*, 1995, 4:271-275.
40. De La Cruz JP. Effect of evening primrose oil on platelet aggregation in rabbits fed an atherogenic diet. *Thrombosis Research*, 1997, 87:141-149.
41. Sugano M et al. Influence of Korean pine (*Pinus koraiensis*)-seed oil containing *cis*-5, *cis*-9, *cis*-12-octadecatrienoic acid on polyunsaturated fatty acid metabolism, eicosanoid production and blood pressure of rats. *British Journal of Nutrition*, 1994, 72:775-783.
42. Hong JT et al. Effects of evening primrose oil on serum lipoproteins and immune responses. *Food, Agriculture and Immunology*, 1991, 3:37-42.
43. Fukushima M et al. Comparative hypocholesterolemic effect of six dietary oils in cholesterol-fed rats after long-term feeding. *Lipids*, 1997, 32:1069-1074.
44. Engler MM. Comparative study of diets enriched with evening primrose, blackcurrant, borage, or fungal oils on blood pressure and pressor responses in spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1993, 49:809-814.
45. Hoffmann P et al. Cardiovascular effects of antihypersensitive drugs as affected by dietary polyunsaturates. *Biomedica Biochimica Acta*, 1984, 43:195-198.
46. Mills DE, Ward RP. Effects of eicosapentaenoic acid (20:5 ω 3) on stress reactivity in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 1986, 182:127-131.
47. Mills DE et al. Gamma-linolenic acid attenuates cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive rats. *Lipids*, 1985, 20:573-577.
48. Charnock JS et al. Gamma-linolenic acid, blackcurrant seed and evening primrose oil in the prevention of cardiac arrhythmia in aged rats. *Nutrition Research*, 1994, 14:1089-1099.
49. Al-Shabanah OA et al. Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food and chemical Toxicology*, 1997, 35:769-775.
50. Delbarre F, De Gery A. Immunomodulated effect of lipids from *Oenothera* seed extracts on adjuvant polyarthritis in the rat. *Rheumatologie*, 1980, 10:361-363.
51. Ahn YK et al. Effects of evening primrose oil on the immune responses in mice. *Yakhak Hoe Chi*, 1992, 36:93-109.
52. Morris GM et al. Modulation of the cell kinetics of pig skin by the topical application of evening primrose oil or lioxasol. *Cell Proliferation*, 1997, 30:311-323.
53. Cameron NE et al. The effects of evening primrose oil on nerve function and capillarization in streptozotocin-diabetic rats: modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor flurbiprofen. *British Journal of Pharmacology*, 1993, 109:972-979.

54. Dines KC et al. Comparison of the effects of evening primrose oil and triglycerides containing gamma-linolenic acid on nerve conduction and blood flow in diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 273:49-55.
55. Tomlinson DR et al. Essential fatty acid treatment —effects on nerve conduction, polyol pathway and axonal transport in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1989, 32:655-659.
56. Varma PK et al. Protection against ethanol-induced embryonic damage by administration gamma-linolenic and linolenic acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1982, 8:641-645.
57. Bamford JTM et al. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linolenic and gamma-linolenic acids). *Journal of the American Accademy of Dermatology*, 1985, 13:959-965.
58. Berth-JonesJ, Graham-Brown Rac. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet*, 1993, 341:1557-1560.
59. Whitaker DK et al. Evening primrose oil (Epogam) in the treatment of chronic hand dermatitis: disappointing therapeutic results. *Dermatology*, 1996, 193:115-120.
60. Stewart JCM et al. Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogam), a multicenter study. *Journal of Nutritional Medicine*, 1991, 2:9-15.
61. Hederos CA, Berg A. epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. *Archives of Disease in Childhood*, 1996, 75:494-497.
62. Martens-Lobenhoffer J, Meyer FP. Pharmacokinetic data of gamma-linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil (Epogam). *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 36:363-366.
63. Budeiri D et al. Is evening primrose oil of value in the treatment of premenstrual syndrome? *Controlled Clinical Trials*, 1996, 17:60-68.
64. Kleijnen J. Evening primrose oil. *British Medical Journal*, 1994, 309:824-825.
65. Larsson B et al. Evening primrose oil in the treatment of premenstrual syndrome. *Current Therapeutic Research*, 1989, 46:58-63.
66. Puolakka J, Mansell RE, Hughes LE. Biochemical and clinical effects of treating the premenstrual syndrome with prostaglandin synthesis precursors. *Journal of Reproductive Medicine*, 1985, 30:149-153.
67. Mansel RE et al. The use of evening primrose in mastalgia. In: Horrobin DF, ed. *Clinical uses of essential fatty acids*. Montreal, Eden Press, 1983.
68. Van Dormaal JJ et al. Effects of short-term high-dose intake of evening primrose oil on plasma and cellular fatty acid compositions alpha-tocopherol levels, and erythropoiesis in normal and type I (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia*, 1988, 31:576-584.
69. Yoshimoto-Furuie K et al. Effects of oral supplementation with evening primrose oil for six weeks on plasma essential fatty acids and uremic skin symptoms in hemodialysis patients. *Nephron*, 1999, 81:151-159.
70. Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*, 13th ed. Amsterdam, Esvier, 1996-
71. Holman CP et al. A trial of evening primrose oil in the treatment of chronic schizophrenia. *Journal of Orthomology and Psychiatry*, 1983, 12:302-304.
72. Vaddadi KS. The use of gamma-linolenic acid and linolenic acid to differentiate between temporal lobe epilepsy and schizophrenia. *Prostaglandins and Medicine*, 1981, 6:375-379.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Rhizoma Piperis Methystici

Definizione

Rhizoma Piperis Methystici consiste nei rizomi essiccati di *Piper methysticum* G. Forst. (Piperaceae) (1-3).

Sinonimi

Macropiper latifolium Miq., *M. methysticum* (G. Forst.) Hook. et Arnott, *Piper inebrians* Bert. ex Miq. (3).

Alcuni nomi comuni

Ava, ava root, awa, gea, gi, kao, kava, kavakava, kava-kava, kava-kava root, kavapipar, kawa, kawa kawa, kawa pepper, Kawapfeffer, malohu, maluk, maori kava, meruk, milik, racine de poivre enivrant, Rauschpfeffer, rhizoma de kava-kava, yagona, yaqona (3-5).

Areale di diffusione

Coltivato nelle isole dell'Oceania, dalle Hawaii a Papua in Nuova Guinea, con la rilevante eccezione della Nuova Caledonia, della Nuova Zelanda e della maggior parte delle Isole Salomone (5).

Descrizione

Arbusto perenne alto fino a 7 m, robusto ed abbastanza succulento. Foglie cordate, punteggiate, lisce e verdi su entrambe le facce, lunghe fino a 25 cm. Il rizoma può raggiungere 60 cm di lunghezza e 8 cm di diametro; può talora apparire come una grossa massa nodosa larga fino a 25 cm. Piccioli lunghi fino a 6 cm; fiori in spadici irregolari; radici laterali lunghe fino a 3 m (5).

Parte utilizzata: rizoma essiccato

Aspetto generale

Pezzi irregolari, tagliati trasversalmente o longitudinalmente, alquanto variabili in dimensioni e forma: lunghezza da 3 a 20 cm e diametro da 1 a 5 cm. Superficie esterna giallastra chiara o bruno-grigiasta, corrugata longitudinalmente, con grandi cicatrici delle radici, biancastre e circolari. Frattura grossolanamente fibrosa, superficie interna bianco-gialla; corteccia sottile; xilema chiaramente raggiato; midollo esteso (1, 2, 6, 7).

Proprietà organolettiche

Odore: leggero, gradevole; sapore: dolciastro, pungente, talvolta leggermente amaro, seguito da lieve intorpidimento (1, 2, 7).

Esame microscopico

La sezione trasversale attraverso lo xilema mostra piccoli canali con fasci vascolari; la sezione trasversale attraverso lo xilema mostra vasi sottili, localizzati intorno al midollo ed alternati con grandi raggi midollari: ulteriori vasi soprannumerari attraversano il midollo; il legno ha anche tracheidi; le cellule floematiche sono poche ed a parete sottile. I canali secretori contengono una massa resinosa bruna. Il rizoma non decorticato possiede un sottile strato di sughero. La corteccia primaria contiene raggi di collenchima, vari tessuti e numerose cellule resinifere o di riserva intorno al floema (1-3).

Droga in polvere

Da bruna a gialla chiara. Contiene grandi cellule ovali del midollo. I canali secretori contengono masse di resina da gialla a bruno-rossa; cellule allungate dei raggi midollari a parete ricca di pori ed appena lignificate. Vasi lignificati e reticolati; fibre appena lignificate, a lume grande e talvolta con apici ovali ramificati. Parenchima dello xilema a cellule lignificate ed appena allungate. Numerosi granuli di amido semplici o 2-3 composti, con i singoli granuli sferoidali o piano-convessi, da 10 a 30 μm e talvolta fino a 45 μm di diametro, molti mostrano un ilo centrale a fenditure stellate o triangolari. Mancanza di cristalli di ossalato di calcio.

Tests di identificazione

Esami macroscopico, microscopico e microchimico (1, 2, 7), cromatografia su strato sottile per la presenza dei caratteristici α -pironi insaturi conosciuti come kavapironi (1, 2, 8).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (9).

Materiali organici estranei

Non più del 2% (1, 2).

Ceneri totali

Non più dell'8% (1, 2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1,5% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 5% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (2, 3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (10). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (10) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (9) e sui residui di pesticidi (11).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (9).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (9).

Altri tests di purezza

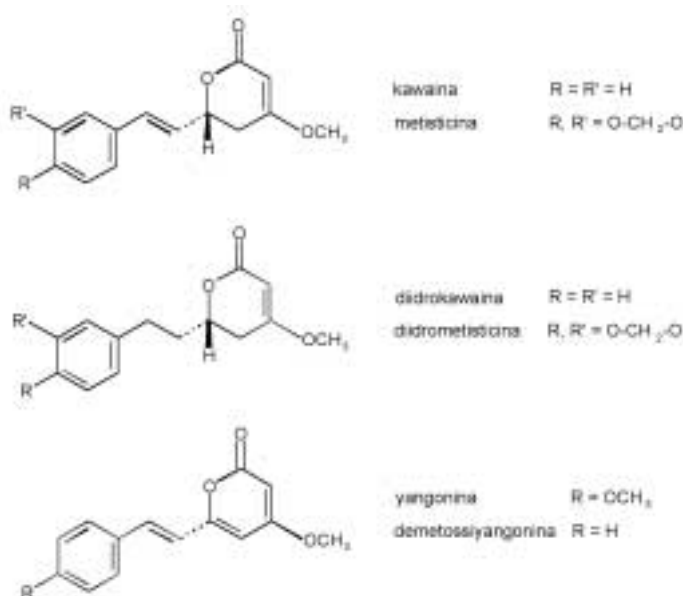
Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno del 3,5% di kavapironi, determinati tramite spettroscopia di assorbimento all'infrarosso a $1705 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ (2). Completi profili analitici qualitativi possono essere ottenuti tramite HPLC-MS con elettrospray (12). È inoltre disponibile un metodo HPLC per l'analisi quantitativa (3).

Principali costituenti chimici

I componenti principali sono i kavalattoni (noti anche come kavapironi), con i lattoni principali kavaina (1,8%), metisticina (1,2%), diidrometisticina (0,5%), demetossiyangonina (1,0%), yangonina (1,0%) e diidrokavaina (1,0%). Sono noti almeno altri 13 lattoni, due calconi e vari acidi aromatici liberi (3-5, 13). Le strutture dei lattoni più rappresentativi sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento sintomatico a breve termine dei lievi stati ansiosi o dell'insonnia dovuti a nervosismo, stress o tensione (14-24).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come rilassante, per ridurre il peso e per trattare le infezioni fungine (5).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'asma, del raffreddore, della cistite, della gonorrea, dell'emigrania, delle irregolarità mestruali, delle infezioni urinarie e delle verruche (4, 5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Effetti sul comportamento

La somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso di Rhizoma Piperis Methystici (62,5 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito l'attività spontanea dei topi. Quest'effetto è durato 2 ore senza che si sia verificata la perdita del tono muscolare (25). Lo stesso estratto non è tuttavia risultato attivo nei topi o nei ratti quando somministrato per via orale in dosi singole di 0,5-2,5 g/kg di peso corporeo. Un estratto del rizoma con diclorometano (150 mg/kg di peso corporeo) somministrati per via intraperitoneale ha diminuito del 46% la motilità spontanea dei

topi ed ha nettamente ridotto (del 50%) il controllo motorio da parte degli stessi animali (25, 26). A questa dose, l'estratto ha inoltre indotto ipnosi ed analgesia (25). La somministrazione intraperitoneale di estratti acquosi o con diclorometano del rizoma e acquosi liofilizzati del rizoma (62,5-250 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto l'attività spontanea nei topi e nei ratti (27, 28). La somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso o con diclorometano del rizoma (120 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso nei ratti l'iperattività indotta dall'apomorfina (25). La somministrazione intraperitoneale di una frazione liposolubile ricavata da un estratto acquoso del rizoma (dosi fino a 300 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito nei ratti la risposta di fuga condizionata. Tuttavia, un estratto acquoso ha dimostrato di essere inattivo a dosi fino a 500 mg/kg di peso corporeo (27). La somministrazione intraperitoneale di un estratto del rizoma (equivalente a 50-100 mg di kavapironi/kg di peso corporeo) o di ($\pm$)-kavaina, un kavalattone sintetico (10-50 mg/kg di peso corporeo), ha ridotto il tono muscolare dei gatti (29).

Attività analgesica

La somministrazione intraperitoneale di un estratto con diclorometano del rizoma (150 mg/kg di peso corporeo) ha prodotto analgesia nei topi (25). La somministrazione intraperitoneale o intragastrica di un estratto lipidico o acquoso del rizoma (150-250 mg/kg di peso corporeo) ha prodotto nei topi analgesia valutata sulla base dei tempi di reazione alla pinzatura della coda e della soppressione delle contorsioni indotti dall'acido acetico (30). Quando sono state somministrate per via intraperitoneale ai ratti, sia la diidro kavaina che la diidrometisticina (140 mg/kg di peso corporeo) hanno esercitato un effetto analgesico valutato tramite l'incremento dei tempi di reazione alla pinzatura della coda (31).

Effetti neurologici

Dopo la somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso del rizoma (50-170 mg/kg di peso corporeo), è stata osservata in roditori una depressione del sistema nervoso centrale (32). La somministrazione intraperitoneale di un estratto acquoso (300 mg/kg di peso corporeo) o di un estratto cloroformico (140 mg/kg di peso corporeo) del rizoma ha depresso nei topi il sistema nervoso centrale e ha potenziato gli effetti dei barbiturici. La somministrazione di diidrometisticina ai topi ha potenziato del 400% la durata del sonno indotto dal pentobarbitale, mentre la diidro kavaina, la yangonina e la kavaina si sono dimostrate solo moderatamente attive (150-253%) (33). Un estratto del rizoma con diclorometano somministrato ai topi per via intraperitoneale (150 mg/kg di peso corporeo) ha indotto ipnosi (25). Gli effetti ipnotici e sedativi di un estratto con diclorometano del rizoma (300 mg/kg di peso corporeo somministrati per via intraperitoneale) sono stati significativamente prolungati nei topi dalla contemporanea somministrazione di etanolo (2 g/kg di peso corporeo; $P < 0,001$) (30). Un estratto del rizoma con soluzione salina ha esercitato *in vitro* un effetto sui gangli addominali del gambero d'acqua dolce (0,05 g/ml) (34). La somministrazione intraperitoneale ai gatti di un estratto del rizoma (equivalente a 50-

100 mg di kavapironi/kg di peso corporeo) ha esercitato un significativo effetto sul tracciato EEG, inducendo onde delta di elevata ampiezza, formazioni fusiformi e sincronizzazione continua alfa o beta nell'amigdala ($P < 0,001$). Le risposte dell'ippocampo dopo la stimolazione del nucleo dell'amigdala sono aumentate in ampiezza in modo significativo nei gatti trattati per via intraperitoneale con l'estratto del rizoma (equivalente a 100 mg di kavapironi/kg di peso corporeo; $P < 0,01$) o con la ($\pm$)-kavaina (50 mg/kg di peso corporeo; $P < 0,05$) (29).

Gli effetti neuroprotettivi di un estratto del rizoma con acetone e dei kavapironi sono stati dimostrati sia *in vivo* che *in vitro*. Un estratto standardizzato del rizoma con acetone, la metisticina e la diidrometisticina hanno protetto i roditori dal danno cerebrale indotto dall'ischemia o dall'ipossia (35). L'estratto standardizzato ha inoltre protetto dal danno neuronale colture di neuroni degli emisferi cerebrali di embrione di pollo (36).

Nonostante i meccanismi neuroprotettivi del rizoma non siano ben compresi, recenti ricerche hanno indicato che i kavapironi possono esercitare i loro effetti attivando diversi sistemi di neurotrasmissione, quali quelli recettoriali adrenergico (37), dopaminergico mesolimbico (38), gabaergico (39), glutammatergico (40, 41) e serotonergico (42, 43). Un estratto del rizoma contenente il 58% di kavapironi ha potenziato *in vitro* in modo concentrazione-dipendente il legame del [3 H]muscimolo con i recettori A dell'acido γ -aminobutirrico dislocati nell'ippocampo, nell'amigdala e nel midollo allungato dei ratti (DE_{50} 200-300 μ mol/l) (39). Tuttavia, un altro studio non ha trovato un'interazione significativa *in vitro* o *in vivo* di un estratto del rizoma con diclorometano o di kavapironi con i siti recettoriali di legame dell'acido γ -aminobutirrico (A e B) o delle benzodiazepine (44). Sia la kavaina che la diidrometisticina (10-100 μ mol/l) hanno ridotto *in vitro* le modificazioni del potenziale di campo indotti dall'agonista del recettore 1A della serotonina ipsapirone nelle aree CA1 e CA3 di sezioni ippocampali di cavia. Questi risultati suggeriscono che entrambi i composti possano modulare l'attività del recettore 1A della serotonina (43). La metisticina e la kavaina hanno inibito la ricaptazione della noradrenalina marcata con 3 H, ma non quello della serotonina marcata con 3 H, in preparazioni di sinaptosomi della corteccia cerebrale e dell'ippocampo di ratto (37). La somministrazione intragastrica della (+)-diidrometisticina in dose singola (100 mg/kg di peso corporeo) o la somministrazione intragastrica cronica della ($\pm$)-kavaina (10,8 mg/kg di peso corporeo al giorno per 78 giorni) ai ratti non ha alterato i livelli della dopamina o della serotonina nelle regioni striatali o corticali del cervello (45).

Attività anticonvulsivante

La somministrazione intraperitoneale ai topi di un estratto acquoso (300 mg/kg di peso corporeo) o con cloroformio (140 mg/kg di peso corporeo) del rizoma ha inibito le convulsioni indotte dalla stricnina (33). L'attività anticonvulsivante della metisticina e di altri kavapironi contro gli attacchi indotti chimicamente o mediante elettroshock è stata dimostrata nei topi e nei ratti (46-48). La somministrazione intraperitoneale nei topi o nei ratti della diidrometisticina o della diidrokavaina ha inibito gli attacchi indotti dall'elettroshock a dosi rispettivamente di 25 e 60 mg/kg

di peso corporeo (47). La metisticina (10-100 $\mu\text{mol/l}$) ha dimostrato di essere attiva anche in diversi modelli *in vitro* di eventi simil-convulsivi che usavano sistemi extracellulari di registrazione applicati a sezioni di corteccia temporale di ratto contenenti l'ippocampo e la corteccia del rinencefalo. La metisticina ha soppresso l'attività epilettiforme non dipendente dallo stimolo (mezzo di perfusione a bassa concentrazione di calcio o di magnesio o ad elevata concentrazione di potassio) suggerendo un effetto diretto del composto sulle membrane neuronali seguito da inibizione dell'eccitabilità dei neuroni (40). Altri studi hanno dimostrato che la (+)-kavaina e la ($\pm$)-kavaina inibiscono i canali del sodio e del calcio dipendenti dal voltaggio nei sinaptosomi cerebrocorticali di ratto (41, 49, 50). È stato inoltre dimostrato che la ($\pm$)-kavaina inibisce in questi sinaptosomi l'aumento del calcio intracellulare e il rilascio del glutammato indotti dalla veratridina e dal cloruro di potassio (49). Sia la ($\pm$)-kavaina che la metisticina hanno inibito *in vitro* i canali del sodio dipendenti dal voltaggio nei neuroni ippocampali CA1 del ratto (1-400 $\mu\text{mol/l}$) (51).

Attività spasmolitica

Un estratto acquoso del rizoma, la kavaina, la diidro-kavaina, la metisticina e la diidrometisticina hanno inibito le contrazioni indotte *in vitro* dalla serotonina e dalla nicotina nell'ileo di cavia (52, 53). Gli effetti antispasmodici sono stati attribuiti ad un'azione muscolotropa diretta. La diidrometisticina ha inoltre inibito *in vitro* le contrazioni del colon e dell'utero di ratto indotte dalla serotonina, dall'acetilcolina e dal bario (53). La demetossiyangonina, la diidrometisticina e la kavaina hanno inibito *in vitro* a concentrazioni rispettivamente di 3,2, 7,5 e 10,0 $\mu\text{g/ml}$ le contrazioni indotte dalla serotonina nell'utero di ratto (54). Estratti del rizoma con acqua, con diclorometano e liofilizzati hanno provocato *in vitro* il rilassamento dell'utero di ratto (DE_{50} 22,5 $\mu\text{g/ml}$) (28). Gli effetti di un estratto acquoso del rizoma sulla contrattilità muscolare e sulla trasmissione neuromuscolare sono stati oggetto di indagini *in vitro* che hanno utilizzato l'emidiaframma di topo e il muscolo sartorio di rana e tecniche di registrazione della tensione a strappo e intracellulare. L'estratto (2-5 mg/ml) ha provocato il rilassamento del muscolo tramite un'azione diretta sulla contrattilità muscolare piuttosto che tramite l'inibizione della trasmissione neuromuscolare (55).

Attività antimicrobica

Un estratto idroalcolico del rizoma ha inibito la crescita *in vitro* di *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Penicillium digitatum*, *Rhizopus nigricans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e *Saccharomices pastorianus* (56). Tuttavia, un estratto acquoso del rizoma non ha inibito la crescita *in vitro* di *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis* o *Epidermophyton floccosum* (57).

Farmacologia clinica

Ansia

Almeno sette studi clinici controllati e in doppio cieco hanno valutato l'efficacia di due estratti di *Rhizoma Piperis Methystici* nel trattamento sintomatico

dell'ansia (17, 18, 21-24, 58). Due di questi studi sono stati condotti con un estratto idroalcoolico standardizzato in modo da contenere il 15% di kavapironi (22, 58), mentre gli altri studi hanno usato un estratto standardizzato in modo da contenere il 70% di kavapironi (17, 18, 21, 23, 24).

Due studi contro placebo hanno indagato l'effetto di entrambi gli estratti standardizzati in donne sofferenti di disturbi psicosomatici del climaterio. Nel primo studio, 40 pazienti sono state trattate giornalmente per 8-12 settimane con un placebo o con 200-400 mg di estratto (30-60 mg di kavapironi). Usando l'Indice di Kuppermann e l'Anxiety Status Index, è stato trovato che l'estratto era superiore al placebo (22). Nel secondo studio, altre 40 pazienti sono state trattate giornalmente per 8 settimane con 300 mg di estratto (210 mg di kavapironi) adottando un disegno in doppio cieco, randomizzato e contro placebo. I risultati sono stati valutati impiegando la Hamilton Anxiety Rating Scale, il Depression Status Inventory e l'Indice di Kuppermann. Il punteggio totale della scala di Hamilton per l'ansia è diminuito dopo 1 settimana di trattamento con l'estratto ed ha raggiunto il plateau alla quarta settimana. La risposta terapeutica all'estratto è risultata significativa in confronto con la risposta al placebo ($P < 0,001$) (23). Dopo 8 settimane di trattamento con l'estratto, il punteggio medio della scala di Hamilton per l'ansia è diminuito da 31,1 a 5,5. Nel gruppo che ha ricevuto il placebo, il punteggio medio è invece diminuito da 30,15 a 22,50. Il punteggio medio del Depression Status Inventory è diminuito in modo significativo da 42,5 a 24,8 ($P < 0,01$). Anche il punteggio medio sull'Indice di Kuppermann è diminuito in modo significativo da 20,35 a 3,60 ($P < 0,01$) (23).

Uno studio in doppio cieco e contro placebo condotto su 58 pazienti con sintomi di ansia, tensione o agitazione di origine non psicotica ha valutato l'efficacia dell'estratto contenente il 70% di kavapironi (equivalenti a 210 mg di kavapironi) somministrato giornalmente per 4 settimane. I risultati sono stati valutati impiegando il punteggio totale della Hamilton Anxiety Rating Scale e di altre scale (Erlanger Scale for Anxiety, Clinical Global Impression e Fischer Somatic Symptoms). Dopo 1 settimana, i pazienti trattati con l'estratto hanno mostrato una riduzione del punteggio totale della scala di Hamilton per l'ansia in confronto con il gruppo placebo. La differenza tra i punteggi dei due gruppi a confronto è aumentata dopo 4 settimane di trattamento (17).

Uno studio randomizzato e in doppio cieco ha confrontato l'efficacia dell'estratto contenente il 70% di kavapironi con quella di due benzodiazepine in 172 pazienti con sintomi di ansia, tensione ed agitazione di origine non psicotica. I pazienti hanno ricevuto giornalmente per 6 settimane 300 mg di estratto (210 mg di kavapironi) o 15 mg di oxazepam oppure 9 mg di bromazepam. Il principale criterio per la valutazione è stato basato sul punteggio totale della scala di Hamilton per l'ansia. Non è stata osservata alcuna differenza significativa fra i trattamenti a confronto (24). In un altro studio randomizzato multicentrico, l'efficacia dell'estratto contenente il 70% di kavapironi è stata valutata in 100 pazienti affetti da ansia di origine non psicotica (diagnosticata in base alla terza edizione del *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (59)). I pazienti sono stati trattati giornalmente

per 24 settimane con un placebo o con 300 mg di estratto (equivalenti a 210 mg di kavapironi) e i risultati sono stati valutati usando la scala di Hamilton per l'ansia. Ulteriori scale impiegate sono state la Clinical Global Impression e la von Zerssen mood scale. La diminuzione del punteggio della scala di Hamilton (valori medi di 30,7 e 9,7 punti rispettivamente a 0 e 24 settimane) è stata significativa nei pazienti trattati in confronto con quelli del gruppo placebo ($P < 0,005$). Dopo 24 settimane di trattamento, sono migliorati anche i punteggi della Clinical Global Impression e della scala dell'umore di von Zerssen (21). Anche uno studio randomizzato di 58 pazienti ha valutato l'efficacia dell'estratto contenente il 70% di kavapironi nel trattamento dell'ansia di origine non psicotica. I pazienti sono stati trattati giornalmente per 4 settimane con un placebo o con 300 mg di estratto (equivalenti a 210 mg di kavapironi) e l'efficacia terapeutica è stata valutata usando la scala di Hamilton per l'ansia. Dopo 1 settimana, si è verificata una riduzione significativa dei punteggi del gruppo dei trattati (25,6 e 16,2 in media rispettivamente a 0 e 1 settimane) in confronto con il gruppo placebo ($P = 0,004$) (18).

Uno studio pilota, randomizzato e in doppio cieco ha investigato gli effetti dell'estratto contenente il 15% di kavapironi su 59 pazienti con ansia pre-operatoria (58). Anche se sono stati osservati miglioramenti dell'umore in base al punteggio di una scala dello stato psicologico, sono state somministrate solo due dosi dell'estratto (per un totale di 60 mg di kavapironi) per cui il significato clinico di questo studio è dubbio.

Nove ulteriori studi in doppio cieco sono stati condotti con la ($\pm$)-kavaina (60, 61). Due di questi studi erano di confronto e sette erano contro placebo. L'effetto ansiolitico è stato ottenuto con dosi di 200-600 mg di ($\pm$)-kavaina al giorno (60).

Insonnia

Due studi clinici in cieco singolo e quattro in doppio cieco hanno investigato l'effetto di un estratto del rizoma standardizzato in modo da contenere il 70% di kavapironi sul tracciato EEG e sulle funzioni intellettuali e motorie di volontari sani (14, 16, 62-65). I cambiamenti nei tracciati EEG e i risultati dei tests psicomotori non hanno mostrato alcuna evidenza di diminuzione della vigilanza o della reattività nei volontari trattati giornalmente per 5 giorni con 600 mg dell'estratto (equivalenti a 420 mg di kavapironi) (64, 65). L'esame dei tracciati EEG registrati durante il sonno di volontari sani a cui era stata somministrata una singola dose di 300 mg di estratto (equivalente a 210 mg di kavapironi) ha mostrato un'aumento del 20% delle onde ritmiche nelle prime fasi del sonno e del sonno a onde lente (cioè, sonno profondo), ma la fase REM (rapid eye movements) non è stata soppressa (14). Dosi giornaliere di 300 o 600 mg di estratto (equivalenti rispettivamente a 210 o 420 mg di kavapironi) somministrate per una settimana hanno aumentato l'indice beta/alfa tipico del profilo EEG dei farmaci ansiolitici. L'aumento dell'attività beta è stato più marcato nella serie beta₂ (16). In due studi, l'assunzione giornaliera per 8 o 14 giorni di 300 mg di estratto (equivalenti a 210 mg di kavapironi) assieme a etanolo o in assenza di etanolo non ha influito sull'esecuzione in sicurezza di attività potenzialmente pericolose compiute da volontari sani (62, 63).

Dosi singole giornaliere di un estratto del rizoma standardizzato in modo da contenere il 30% di kavapironi (400 mg di estratto contenente 120 mg di kavapironi) sono state confrontate con dosi singole giornaliere di diazepam (10 mg) o di un placebo in uno studio randomizzato, in doppio cieco e con disegno crossover della durata di 7 giorni, che ha coinvolto 12 volontari sani. I cambiamenti nei tracciati EEG e nei risultati dei tests psicometrici non hanno mostrato nel gruppo dei trattati con l'estratto l'evidenza di alcuna diminuzione della vigilanza (66). La capacità di eseguire in sicurezza operazioni potenzialmente pericolose è stata valutata in un ulteriore studio dopo la somministrazione di un estratto standardizzato in modo da contenere il 30% di kavapironi, del bromazepam o di una combinazione di estratto e bromazepam. La capacità in questione è rimasta intatta nei volontari sani trattati giornalmente con 400 mg di estratto (equivalenti a 120 mg/die di kava pironi per 14 giorni), mentre è risultata compromessa dopo il trattamento con bromazepam (9 mg al giorno) o con la combinazione estratto/bromazepam. Non sono state osservate differenze tra il trattamento con bromazepam e con la combinazione, la qual cosa indica che l'estratto non esercita un effetto aggiuntivo quando viene somministrato in combinazione con il bromazepam (67).

Controindicazioni

Durante la gravidanza e l'allattamento e in pazienti con depressione endogena (15) o disturbi epatici.¹

Avvertenze

Rhizoma Piperis Methystici non dovrebbe essere assunto per più di 3 mesi senza controllo medico. Anche quando somministrato alle dosi raccomandate, i riflessi motori e la capacità di guida o di operare con macchine pesanti possono essere influenzati negativamente (15).

Precauzioni

Interazioni con farmaci

L'efficacia dei composti che agiscono a livello centrale, quali l'alcool, i barbiturici e altri psicofarmaci, può essere potenziata (15). È stato riportato un caso di possibile interazione farmacologica tra Rhizoma Piperis Methystici e alprazolam, cimetidina e terazosina (69). Il significato clinico di questa interazione non è stato ancora chiarito.

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

La somministrazione orale fino a 600 mg/kg di peso corporeo di un estratto standardizzato contenente il 70% di kava pironi non ha aumentato la formazione di eritrociti policromatici micronucleati e non ha condotto ad alcun cambiamento nel rapporto tra eritrociti policromatici e normocromatici. Nel test di Ames, non si è

¹ Diversi casi di tossicità epatica sono stati descritti in Europa come la conseguenza dell'uso di prodotti vegetali contenenti estratti di Rhizoma Piperis Methystici (68).

verificato fino a dosi di 2,5 mg/piastra alcun aumento nel numero delle reversioni nei ceppi TA98, TA100, TA1535, TA1537 e TA1538 di *Salmonella typhimurium*, sia in presenza che in assenza di attivazione metabolica (3).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Allattamento

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici o in caso di uso pediatrico. Perciò, Rhizoma Piperis Methystici non deve essere somministrato ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

In uno studio di sorveglianza condotto su 4049 pazienti che avevano ricevuto giornalmente per 7 giorni una dose orale di un estratto standardizzato di Rhizoma Piperis Methystici contenente il 70% di kavapironi (150 mg di estratto equivalenti a 105 mg di kavapironi) sono state individuate reazioni avverse in 61 pazienti (1,5%). Le principali di tali reazioni consistevano in disturbi gastrointestinali o in reazioni allergiche cutanee (3, 20). In uno studio su 3029 pazienti cui era stato somministrata giornalmente per 4 settimane una dose orale di un estratto standardizzato del rizoma contenente il 30% di kavapironi (800 mg di estratto equivalenti a 240 mg di kavapironi), sono state registrate reazioni avverse nel 2,3% dei pazienti. Sono stati riportati nove casi di reazioni allergiche, 31 casi di disturbi gastrointestinali, 22 casi di emicrania e di vertigini e 11 casi di disturbi non definiti (3, 70). La somministrazione cronica del rizoma o delle sue preparazioni può causare una alterazione gialla transitoria del colore della pelle e delle unghie, che è reversibile con l'interruzione del farmaco (15). L'abuso eccessivo e cronico di infusi del rizoma è stato storicamente associato con una dermatopatia eruttiva, squamosa e di eziologia ignota (71). Sono state riportate anche reazioni cutanee allergiche e ittiosi (72-74). È stata osservata in due pazienti una reazione in aree ricche di ghiandole sebacee dopo 3 settimane di terapia antidepressiva sistemica con il rizoma. La reazione si è manifestata con la formazione di papule e placche sul volto e sul lato ventrale e dorsale del torace (75). Uno studio condotto in una comunità aborigena australiana ha permesso di rilevare che l'abuso cronico del rizoma provoca malnutrizione e perdita di peso, aumenta i livelli della γ -glutamyltransferasi e diminuisce i livelli delle proteine plasmatiche, il volume piastrinico e il numero dei linfociti (76). Sono stati descritti disturbi dell'accomodazione visiva, quali dilatazione delle

pupille e squilibri oculomotori, occorsi ad un volontario sano dopo l'ingestione di dosi elevate di kava (77). Il consumo cronico (6 mesi) di elevate quantità di un infuso del rizoma (5-6 tazze al giorno) è stato descritto come la causa di anoressia, diarrea e disturbi visivi (73). In un case report è stata descritta una atetosi della muscolatura degli arti, del tronco, del collo e della faccia (con marcato coinvolgimento della lingua), che è stata associata all'uso cronico di elevate quantità del rizoma (78).

Si trova descritto un caso di epatite acuta occorso ad una donna di 39 anni dopo l'ingestione di una preparazione del rizoma (79). Tuttavia, l'identità dell'ingrediente vegetale non è stata autenticata.

Forme di dosaggio

La droga in polvere e gli estratti per uso orale (15). Conservare in contenitore ben chiuso, al riparo dalla luce.

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: droga ed estratti in quantità equivalenti a 60-210 mg di kava-pironi (15, 18, 21-24).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *Deutscher Arzneimittel-Codex*. Stuttgart, Govi-Verlag, 1998.
3. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K, 5th ed.* Berlin, Springer-Verlag, 1998.
4. Farnsworth NF, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
5. Singh YN. Kava: an overview. *Journal of Ethnopharmacology*, 1992, 37:13-45.
6. Gathercoal EN, Wirth EH. *Pharmacognosy*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1947.
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
8. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*, 2nd ed. Berlin, Springer, 1996.
- 9.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
10. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
11. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
12. He X-G, Lin L-Z, Lian L-Z. Electrospray high-performance liquid chromatography-mass spectrometry in phytochemical analysis of kava (*Piper methysticum*) extract. *Planta Medica*, 1997, 63:70-74.
13. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
14. Emeser W, Bartylla K. Verbesserung der Schlafqualität. Zur Wirkung von Kava-Extrakt WS 1490 auf das Schlafmuster bei Gesunden. *Neurologie/Psychiatrie*, 1991, 5:636-642.
15. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
16. Johnson D et al. Neurophysiologisches Wirkprofil und Verträglichkeit von Kava-Extrakt WS 1490. Eine Pilotstudie mit randomisierter Auswertung. *Neurologie/Psychiatrie*, 1991, 5:349-354.

17. Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Wirksamkeit eines Kava-Spezialextraktes bei Patienten mit Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen nicht-psychotischer Genese. Doppelblind-Studie gegen Placebo über 4 Wochen. *Arzneimittel-Forschung*, 1991, 41:584-588.
18. Lehmann E et al. Efficacy of a special kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin—a double-blind placebo-controlled study of four weeks' treatment. *Phytomedicine*, 1996, 3:113-119.
19. Schulz V, Hübner W-D, Ploch M. Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. *Phytomedicine*, 1997, 4:379-387.
20. Siegers SP et al. Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung I. 1090 mit Laitan Kapseln. *Ärztliche Forschung*, 1992, 39:6-11.
21. Volz HP, Kieser M. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders—a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30:1-5.
22. Warnecke G et al. Wirksamkeit von Kawa-Kawa-Extrakt beim klimaterischen Syndrom. Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Kawa-Extrakt WS 1490. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1990, 11:81-86.
23. Warnecke G. Psychosomatische Dysfunktionen in weiblichen Klimakterium. *Fortschritte der Medizin*, 1991, 109:119-122.
24. Woelk H et al. Behnadlung von Angst-Patienten. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1993, 69:271-277.
25. Jamieson DD et al. Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (*Piper methysticum*). *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1989, 301:66-80.
26. Duffield PH, Jamieson D. Development of tolerance to kava in mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1991, 18:571-578.
27. Duffield PH, Jamieson DD, Duffield AM. Effect of aqueous and lipid-soluble extracts of kava on conditioned avoidance response in rats. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1989, 301:81-90.
28. O'Hara MJ et al. Preliminary characterization of aqueous extracts of *Piper methysticum* (kava, kawa kawa). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1965, 54:1021-1025.
29. Holm et al. Untersuchungen zum Wirkungsprofil von D,L-Kavain, Zerebrale Angriffsorte und Schlaf-Wach-Rhythmus in Tierexperiment. *Arzneimittel-Forschung*, 1991, 41:673-683.
30. Jamieson DD, Duffield PH. The antinociceptive actions of kava components in mice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1990, 17:495-507.
31. Brüggemann F, Meyer HJ. Die analgetische Wirkung der Kawa-Inhaltstoffe Dihydrokawain und Dihydromethysticin. *Arzneimittel-Forschung*, 1962, 12:407-409.
32. Furguele AR et al. Central activity of aqueous extracts of *Piper methysticum* (kava). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1965, 54:247-252.
33. Klohs MW et al. A chemical and pharmacological investigation of *Piper methysticum* Forst. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 1959, 1:95-103.
34. Rechnitz GA et al. Sensing neuroactive agents in Hawaiian plants. *Analytica Chimica Acta*, 1997, 337:297-303.
35. Backhauss C, Krieglstein J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *European Journal of Pharmacology*, 1992, 215:265-269.
36. Backhauss C, Krieglstein J. Neuroprotectant activity of kava extract (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents in vivo and in vitro. *Pharmacology of Cerebral Ischemia*, 1992:501-507.
37. Seitz U et al. [³H]Monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Medica*, 1997, 63:548-549.
38. Baum SS, Hill R, Rommelspacher H. Effect of kava extract and individual kavapyrones on neurotransmitter level in the nucleus accumbens of rats. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1998, 22:1105-1120.

39. Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Kava pyrone-enriched extract form *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology*, 1994, 116:469-474.
40. Schmitz D et al. Effects of methysticin on three different models of seizurelike events studied in rat hippocampal and entorhinal cortex slices. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1995, 351:348-355.
41. Gleitz J, Beile A, Peters T. (±)-Kavain inhibits the veratridine- and KCl-induced increase in intracellular Ca^{2+} and glutamate-release of rat cerebrocortical synaptosomes. *Neuropharmacology*, 1996, 35:179-186.
42. Walden J et al. Effects of kaiwan and dihydromethysticin on field potential changes in the hippocampus. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1997, 21:697-706.
43. Walden J et al. Actions of kavain and dihydromethysticin on ipsapirone.induced field potential changes in the hippocampus. *Human Psychopharmacology*, 1997, 12:265-270.
44. Davies LP et al. Kava pyrones and resin: studies on GABA_A, GABA_B and benzodiazepine binding sites in rodent brain. *Pharmacology and Toxicology*, 1992, 71:120-126.
45. Boonen G et al. In vivo effects of kavapyrones (+)-dihydromethysticin and (±)-kavain on dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, serotonin, and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. *Planta Medica*, 1998, 64:507-510.
46. Keller F, Klohs MW. A review of the chemistry and pharmacology of the constituents of *Piper methysticum*. *Lloydia*, 1963, 26:1-15.
47. Meyer HJ, Meyer-Bug J. Hemmung des Elektrokampfes durch die Kawa-Pyrone Dihydromethysticin und Dihydrokawain. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1964, 148:97-110.
48. Kretzschmar R, Meyer HJ, Tschendorf HJ. Strychnine antagonistic potency of pyrone compounds of the kava root (*Piper methysticum* Forst). *Experientia*, 1970, 26:283-284.
49. Gleitz J et al. Anticonvulsive action of (±)-kavain estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na^+ channel receptor sites. *European Journal of Pharmacology*, 1996, 315:89-97.
50. Gleitz J et al. Kavain inhibits non-stereospecifically veratridine-activated Na^+ channel. *Planta Medica*, 1996, 62:580-581.
51. Magura EI et al. Kava extract ingredients, (+)-methysticin and (±)-kavain inhibit voltage-operated Na^+ channels in rat CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*, 1997, 81:245-351.
52. Kretzschmar R et al. Spasmolytische Wirksamkeit von aryl-substituierten α-Pyronen aund wässrigen Extrakten aus *Piper methysticum* Forst. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1969, 180:475-491.
53. Meyer HJ. Spasmolytische Effekte von Dihydromethysticin einem Wirkstoff aus *Piper methysticum* Forst. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1965, 154:449-467.
54. Buckley JP, Furguele AR, O'Hara MJ. Pharmacology of kava. In: Efron DH, ed. *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*. Washington, DC, United States Public Health Service, 1967 (United States Public Health Service Publication No. 1645).
55. Singh YN. Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility. *Journal of Ethnopharmacology*, 1983, 7:267-276.
56. Guérin J-V, Réveillère H-P-. Activité antifongique d'extraits végétaux à usage thérapeutique. I. Étude de 41 extraits sur 9 souches fongiques. *Annales pharmaceutiques françaises*, 1984, 42:553-559.

57. Locher CP et al. Anti-microbial activity and anti-complement activity of extracts obtained from selected Hawaiian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 1995, 49:23-32.
58. Bhate H. et al. Orale. Prämedikation mit Zubereitungen aus *Piper methysticum* bei operativen Eingriffen in Epiduralanästhesie. *Erfahrungsheilkunde*, 1989, 6:339-345.
59. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3rd d. rev. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987.
60. Volz HP, Hänsel R. Kava-Kava und Kavain in der Psychopharmakotherapie. *Psychopharmakotherapie*, 1994, 1:33-39.
61. Klimke A et al. Effectivity of Kavain in tranquilizer indication. *Psychopharmacology*, 1988, 96(Suppl.1):34.
62. Herberg KW. Fahrtüchtigkeit nach Einnahme von Kava-Spezialextrakt WS 1490. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1991, 67:842-846.
63. Herberg KW. Zum Einfluss von Kava-Spezialextrakt WS 1490 in Kombination mit Ethylalkohol auf sicherheitsrelevanten Leistungsparamater. *Blutalkohol*, 1993, 1993, 30:96-105.
64. Heinze HJ et al. Pharmacopsychological effects of oxazepam and kava extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. *Pharmacopsychiatry*, 1994, 27:224-230.
65. Münte TF et al. Effects ox oxazepma and an extract of kava.roots (*Piper methysticum*) con event-related potentials in a word recognition task. *Neuropsychobiology*, 1993, 27:46-53.
66. Gessner B, Cnota P. Untersuchung der Vigilanz nach Applikation von Kava-Kava Extrakt, Diazepam oder Placebo. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 15:30-37.
67. Herberg, KW. Alltagsicherheit unter Kava-Kava-Extrakt, Bromazepam und deren Kombination. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 1996, 72:973-977.
68. Blumenthal M. Editorial comments. *Herbalgram*, 2002, 54:5.
69. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Annals of Internal Medicine*, 1996, 125:940-941.
70. Hoffmann R, Winter U. *Therapeutische Möglichkeiten mit einem hochdosierten standardisierten Kava-Kava Präparat (Antares 120) bei Angsterkrankungen*. V. Phytotherapie Kongress. Bonn, 1993.
71. Norton SA, Ruze P.Kava dermatopathy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994, 31:89-97.
72. Ruze P. Kava-induced dermatopathy: a niacin deficiency? *Lancet*, 1990, 335:1442-1445.
73. Sieger RK. Herbal intoxication. Psychoactive effects from herbal cigarettes, tea, and capsules. *Journal of the American Medical Association*, 1976, 236:473-476.
74. Süß R, Lehmann P. Hämatogenes Kontaktekzem durch pflanzliche Medikamente am Beispiel des Kavawurzel-Extraktes, *Hautarzt*, 1996, 47:459-461.
75. Jappe U et al. Sebotropic drug reaction resulting from kava-kava extract therapy: a new entity? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1998, 38:104-106.
76. Mathews JD et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community. *Medical Journal of Australia*, 1988, 148:548-555.
77. Garner LF, Klinger JD. Some visual effects caused by the beverage kava. *Journal of Ethnopharmacology*, 1985, 13:307-311.
78. Spillane PK, Fischer DA, Currie BJ. Neurological manifestations of kava intoxication. *Medical Journal of Australia*, 1997, 167:172-173.
79. Strahl S et al. Nekrotisierende Hepatitis anch Einnahme pflanzlicher Heilmittel. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1998, 123:1410-1414.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Cortex Pruni Africanae

Definizione

Cortex Pruni Africanae consiste nella corteccia del tronco essiccata di *Prunus africana* (Hook. f.) Kalkman (Rosaceae) (5).

Sinonimi

Pygeum africanum Hook. f. (1, 2).

Alcuni nomi comuni

African plum tree, African prune, armaatet, bitter almond, Bitteramandel, chati, inkhokhokho, inyangazoma-elimnyama, kiburabura, lemalan migambo, mueri, muiru, murugutu, mutimailu, mweria, mwirista, nuwehout, ol-koijuk, oromoti, red stinkwood, rooistinhout, tenduet, tendwet, twendet, umdumizulu, umkakase, umkhakhazi, umlalume (1, 3-9).

Areale di diffusione¹

Si trova nelle foreste dell'Africa equatoriale, inclusi Angola, Camerun, Etiopia, Ghana, Kenya, Madagascar, Malawi, Mozambico, Repubblica del Congo, Sudafrica, Uganda, Repubblica Unita di Tanzania, Zambia e Zimbabwe (2, 3, 8).

Descrizione

Albero sempreverde, alto di solito 10-25 m, con fusto diritto cilindrico e chioma fitta, rotondeggiante. Foglie alterne, lunghe 8-12 cm, lungamente picciolate, semplici, ellittiche, con punta smussata all'apice e margini profondamente crenati; coriacee, verdi scure e lucide, con la nervatura centrale acutamente impressa o solcata sulla pagina superiore e fortemente sporgente sull'inferiore; odore di mandorle quando stropicciate. Picciolo delle foglie e rametti giovani spesso rossastri. Fiori piccoli, bianchi o color crema, profumati, in racemi ascellari lunghi 3-8 cm; lobi della corolla lunghi fino a 2 mm. Frutti simili ad una ciliegia, da rossi a bruno-purpurei, di 8-12 mm di diametro; polpa molto amara ed un nocciolo. Legno di color rosso chiaro, con forte

¹ A causa dell'eccessivo sfruttamento e di altri motivi, *Prunus africana* è stato incluso nell'Appendice II della C.I.T.E.S. (Convenzione di Washington sul Commercio Internazionale di Animali e Piante Selvatici in Pericolo di Estinzione) (10).

odore di mandorle amare se tagliato di fresco, esposto all'aria scurisce a rosso scuro intenso od a bruno mogano; tessitura regolare a venature diritte, forte ed elastico, molto duro e molto pesante (3, 8, 11).

Parte utilizzata: corteccia del tronco essiccata

Aspetto generale

Da rossa a bruno-nerastra, profondamente fessurata ad angolo retto, o rugosa (1, 3, 8).

Proprietà organolettiche

Forte odore, tipicamente di mandorla (11).

Esame microscopico

Da effettuare secondo le norme nazionali.

Droga in polvere

Da esaminare secondo le norme nazionali.

Tests generali di identificazione

Esame macroscopico (3, 8).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (13) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12) e sui residui di pesticidi (14).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all’analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell’OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

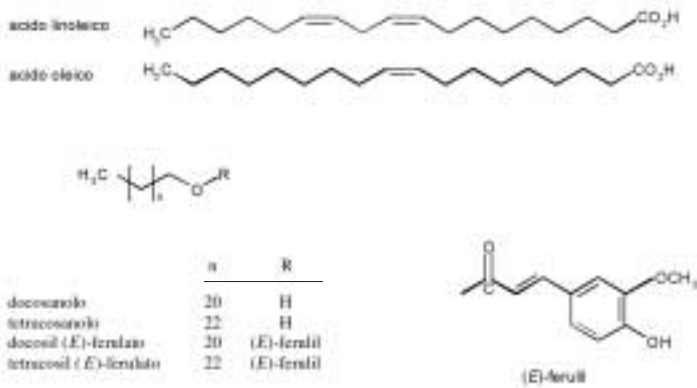
I tests per la composizione chimica, il materiale organico estraneo, le ceneri totali, le ceneri insolubili negli acidi, le ceneri solforiche, i materiali di estrazione solubili in acqua, i materiali di estrazione solubili in alcool e la perdita all’essiccamento sono da effettuare secondo le norme nazionali.

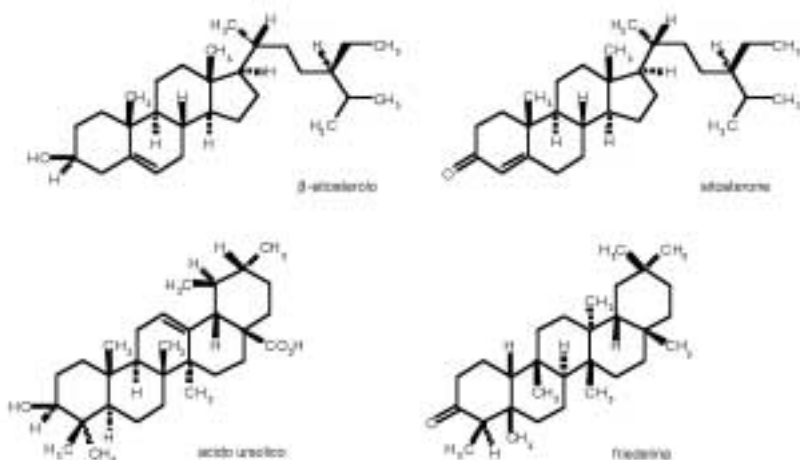
Saggi chimici

Le determinazioni qualitativa e quantitativa dei costituenti principali, docosanol e β -sitosterolo, vengono effettuate mediante gas cromatografia-spettrometria di massa (15, 16). La determinazione quantitativa del docosil (*E*)-ferulato viene effettuata mediante cromatografia liquida ad elevata risoluzione (17).

Principali costituenti chimici

I principi attivi più significativi presenti in un estratto lipofilo di Cortex Pruni Africanae comprendono il docosanol (0,6%) e il β -sitosterolo (15,7%). Altri costituenti importanti sono gli alcanoli (tetracosanol (0,5%) e gli esteri del docosanol e del tetracosanol con l’acido *trans*-ferulico), gli acidi grassi (62,3%, comprendenti gli acidi miristico, palmitico, linoleico, oleico, stearico, arachidico, behenico e lignocerico), gli steroli (sitosterone (2,0%) e daucosterolo) e i triterpeni (acido ursolico (2,9%), friedelina (1,4%), acido 2- α -idrossiursolico (0,5%), acido epimaslinico (0,8%) e acido maslinico) (2, 15-21). La struttura del docosanol, del tetracosanol, dell’acido linoleico, dell’acido oleico, del β -sitosterolo, del sitosterone, dell’acido ursolico e della friedelina sono riportate qui di seguito.





Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento dei sintomi del basso tratto urinario dovuti ad iperplasia prostatica benigna (BPH) agli stadi I e II secondo Alken (p.es., nicturia, poliuria e ritenzione urinaria) nei casi in cui la diagnosi di cancro alla prostata sia negativa (22-34).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale
Nessuno.

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come purgante, per il trattamento del dolore gastrico e intercostale (3, 35).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Effetti sulla prostata

La somministrazione intraperitoneale giornaliera per 20 giorni di un estratto lipofilo della corteccia del tronco (10 mg/kg di peso corporeo) ha migliorato l'attività secretoria della prostata e delle vescicole seminali in ratti castrati ed ha antagonizzato l'attività del testosterone su queste ghiandole. Tuttavia, in ratti che erano stati castrati e surrenalectomizzati, l'estratto ha potenziato gli effetti del testosterone sia sulla prostata sia sulle vescicole seminali ed ha inoltre aumentato la concentrazione delle gonadotropine ipofisarie (36). La somministrazione intragastrica giornaliera per 20-50 giorni di un estratto lipofilo della corteccia del tronco (2 mg/kg di peso corporeo) ha stimolato nei ratti l'attività

secretoria della prostata ed ha prevenuto lo sviluppo dell'iperplasia prostatica indotta dall'iniezione intraperitoneale di tessuto di adenoma prostatico umano (37). Inoltre, la somministrazione intragastrica giornaliera per 3 giorni di un estratto lipofilo della droga (100 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato nei ratti le secrezioni prostatiche (38).

Attività ormonale

La somministrazione intragastrica di un estratto lipofilo della corteccia del tronco a topine ovariectomizzate (150 mg/kg di peso corporeo) ha inibito il legame degli estrogeni (39). La somministrazione intragastrica di un estratto della corteccia del tronco con cloruro di metilene a topi maschi ha inibito l'attività della 5- α -riduttasi (DE_{50} 0,78 mg/ml). Lo stesso estratto ha inibito *in vitro* anche l'attività dell'aromatasi e della 5- α -riduttasi (IC_{50} 0,98 e 0,78 mg/ml, rispettivamente) (39). In un altro studio, un estratto lipofilo alla concentrazione di 63 μ g/ml ha però inibito *in vitro* solo marginalmente l'attività della 5- α -riduttasi ottenuta da cellule prostatiche umane (40).

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intragastrica di un estratto lipofilo di Cortex Pruni Africanæ (400 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso l'edema indotto dalla carginina nella zampa dei ratti. La somministrazione intraperitoneale dell'estratto ai ratti (100 mg/kg di peso corporeo) ha anche ridotto l'aumento della permeabilità vascolare causata dall'istamina (41). Un estratto lipofilo della corteccia del tronco ha inoltre inibito in cellule polimorfonucleate umane stimulate dallo ionoforo del calcio A23187 la produzione di metaboliti della 5-lipoossigenasi, quali i leucotrieni chemotattici (42, 43).

Attività spasmolitica

Un estratto lipofilo della droga grezza somministrato per via intragastrica ai ratti ha inibito gli spasmi vescicali indotti con elettroshock, fenilefrina, adenosina trifosfato e carbacolo (44). Una riduzione degli spasmi vescicali indotti dal carbacolo è stata osservata dopo la somministrazione intragastrica alle cavie di un estratto lipofilo della droga (36). La somministrazione intragastrica di un estratto lipofilo della corteccia del tronco ai conigli (100 mg/kg di peso corporeo) ha prevenuto lo sviluppo della disfunzione contrattile indotta dall'ostruzione parziale della vescica (45). Un estratto lipofilo della droga ha migliorato la contrattilità del muscolo detrusore della vescica di ratti anziani (46).

Inibizione della proliferazione cellulare

Un estratto cloroformico della droga grezza (10 μ g/ml) ha significativamente inibito *in vitro* la proliferazione dei fibroblasti di topo Swiss 3T3 indotta dal fattore basico di crescita dei fibroblasti e dal fattore di crescita epidemiale ($P < 0,05$) (47, 48). La sintesi del DNA indotta dall'insulin-like growth factor, dal fattore di crescita epidermica, dal 12-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato o dal fattore basi-

co di crescita dei fibroblasti umani è stata inibita *in vitro* nei fibroblasti prostatici di ratto da un estratto con etanolo al 95% della corteccia del tronco (IC₅₀ 12,4, 12,6, 4,5 e 7,7 µg/ml, rispettivamente) (49).

Tossicità

Negli studi di tossicità acuta e cronica condotti nei topi e nei ratti, non sono state osservate reazioni avverse o decessi dopo la somministrazione intragastrica di una dose singola di un estratto lipofilo della corteccia del tronco (1-6 g/kg di peso corporeo nei topi e di 1-8 g/kg di peso corporeo nei ratti). Non sono state osservate reazioni avverse nei topi e nei ratti dopo la somministrazione intragastrica cronica dell'estratto (rispettivamente, 60 e 600 mg/kg di peso corporeo al giorno per 11 mesi) (2).

Farmacologia clinica

Iperplasia prostatica benigna

Studi clinici contro placebo

Undici studi in doppio cieco e contro placebo hanno valutato gli effetti della somministrazione orale dell'estratto lipofilo di Cortex Pruni Africanae nel trattamento sintomatico di 717 pazienti affetti da iperplasia prostatica benigna (IPB) di lieve fino a moderata gravità (22-28, 30, 31, 33, 34). Il numero dei pazienti in ciascuno studio è variato da 14 a 255 e il dosaggio dell'estratto di corteccia del tronco è stato di 75-200 mg al giorno per almeno 6 settimane. In otto studi è stato misurato il flusso urinario massimo e in 10 studi la poliuria diurna e notturna (22-26, 28, 30, 31, 33, 34). Uno studio ha contemplato anche il confronto con una combinazione dell'estratto di corteccia del tronco ed il medrossiprogesterone acetato (34). Sette studi hanno fatto registrare rispetto al placebo un significativo miglioramento nel flusso urinario massimo a seguito del trattamento con l'estratto (22-26, 28, 31). Tuttavia, in uno studio condotto su di un esiguo numero di pazienti, non sono stati osservati effetti urodinamici vantaggiosi (27). Dieci di questi studi hanno dimostrato anche miglioramenti significativi rispetto al placebo nella nicturia, nella poliuria diurna, nella disuria e nell'esitazione ed urgenza alla minzione (22-26, 28, 30, 31, 33, 34).

Uno studio istologico condotto su prelievi biotici di tessuto prostatico di pazienti affetti da IPB effettuati prima e dopo il trattamento (75 mg di estratto al giorno per 1-3 mesi) ha mostrato che un estratto lipofilo della corteccia del tronco ha migliorato la secrezione prostatica, ma non ha ridotto il volume della prostata (50). Un estratto lipofilo della corteccia del tronco ha anche restaurato l'attività della fosfatasi acida prostatica e i livelli normali della secrezione proteica totale dalla prostata in pazienti con livelli di secrezione anormalmente bassi (51).

Studi di confronto

Quattro studi in doppio cieco hanno confrontato la somministrazione orale di un estratto lipofilo della droga e del docosanolo (uno dei componenti attivi del-

l'estratto) con un estratto di *Radix Urticae*, sitosterina, farmaci antiinfiammatori non steroidei ed antibiotici (22, 52, 53). Il numero totale dei pazienti è stato di 183, con un minimo-massimo di 39-53 pazienti per studio. I pazienti sono stati trattati con 100 mg di docosanolo o con 100 mg di estratto della corteccia del tronco oppure con dosi variabili dei farmaci di confronto. Miglioramenti nel volume residuo post-svuotamento, nella nicturia, nella poliuria diurna e nell'urgenza alla minzione sono stati osservati in tutti i gruppi di trattamento in tre degli studi, con l'estratto della corteccia del tronco che ha tuttavia dimostrato di essere il più efficace (22, 52, 53). Non sono ancora stati però effettuati studi controllati per confrontare gli effetti degli estratti di corteccia del tronco con i farmaci antiprostatici più recenti (p.es., il finasteride o gli antagonisti del recettore α_1 , come l'alfuzosin).

Studi clinici non controllati

Quattordici studi clinici non controllati hanno dimostrato un miglioramento nel punteggio complessivo delle scale di valutazione dei risultati dopo il trattamento orale di 461 pazienti con IPB al I o II stadio con un estratto cloroformico della corteccia del tronco (54-67). In quattro di questi studi, 180 pazienti in totale hanno ricevuto 75 mg di estratto al giorno a partire da 21 giorni fino a 3 mesi (54, 56, 64, 66), mentre negli altri 10 studi, 281 pazienti in totale sono stati trattati con 100 mg di estratto al giorno a partire da 21 giorni fino a 3 mesi (55, 57-63, 65, 67). In tutti gli studi esclusi tre (59, 63, 67), i risultati sono stati complessivamente valutati come migliorato, buono, molto buono o eccellente in oltre il 50% dei pazienti.

I risultati di 19 studi clinici non controllati che hanno coinvolto 849 pazienti affetti da IPB (18-59 pazienti per studio) hanno dimostrato un miglioramento oggettivo dei sintomi dopo il trattamento con un estratto lipofilo della corteccia del tronco (53, 68-85). I pazienti sono stati trattati giornalmente con 75 mg (116 pazienti), 75-100 mg (20 pazienti), 100 mg (523 pazienti), 150 mg (42 pazienti) o 200 mg di estratto (148 pazienti) per 20-160 giorni. Sono stati osservati miglioramenti nella nicturia, nella poliuria diurna, nel volume residuo post-minzionale e nel livello medio del flusso urinario massimo dei pazienti in oltre il 50% di 14, otto, sette e quattro degli studi rispettivamente. Sono risultati migliorati anche altri sintomi, quali la disuria, l'esitazione e l'urgenza alla minzione (44).

Un ampio studio aperto ha valutato gli effetti sui parametri urodinamici dopo che 500 pazienti con IPB hanno ricevuto per oltre 5 anni un trattamento giornaliero con un estratto lipofilo della corteccia (dosi non specificate). Miglioramenti nella disuria, nella poliuria diurna e nella nicturia sono stati osservati in oltre il 68% dei pazienti e miglioramenti nel flusso e nel volume urinario sono stati registrati in oltre il 61% (32). I miglioramenti maggiori sono stati osservati nei pazienti con sintomi moderati, che non avevano il lobo mediano della prostata prominente e il cui volume residuo post-minzionale era inferiore a 100 ml (32, 44). È stato anche registrato un miglioramento della secrezione prostatica, ma solo in assenza di infezione alla prostata (38).

Uno studio multicentrico non controllato ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento due volte al giorno per 2 mesi con un estratto della corteccia del tronco (50 mg) di 85 pazienti con i sintomi della IPB (non sono stati riportati né il tipo di estratto né il grado della IPB). La valutazione soggettiva dei risultati è stata fatta impiegando l'International Prostate Symptom Score (IPSS) e il Quality of Life Score (QL) ed è stato fatto ricorso alla flussometria urinaria per la valutazione oggettiva. Dopo il trattamento, l'IPSS e il QL erano migliorati in modo significativo ($P < 0,001$) rispettivamente del 40% e del 31%. Anche la frequenza notturna è risultata ridotta in modo significativo del 32% ($P < 0,001$) (55).

Controindicazioni

Cortex Pruni Africanæ è controindicata nei casi di allergia nota alle piante della famiglia delle Rosaceae. È anche controindicata durante la gravidanza e l'allattamento e nei bambini al di sotto dei 12 anni a causa dei suoi effetti sul metabolismo degli androgeni e degli estrogeni (39, 86).

Avvertenze

Cortex Pruni Africanæ allevia i sintomi associati alla IPB, ma non ha effetto sul volume della prostata. Se i sintomi peggiorano o non migliorano o se compare sangue nelle urine oppure si verifica ritenzione urinaria acuta, è necessario consultare un medico.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

Un estratto lipofilo di Cortex Pruni Africanæ non ha avuto effetto sulla fertilità di ratti e conigli maschi a dosi fino ad 80 mg/kg di peso corporeo (44). Non è stata osservata attività mutagena né clastogenica nei tests *in vitro* o *in vivo* (44).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico per l'uso di Cortex Pruni Africanæ durante la gravidanza.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico per l'uso di Cortex Pruni Africanæ durante la gravidanza.

Allattamento

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico per l'uso di Cortex Pruni Africanæ durante l'allattamento.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico per l'uso di Cortex Pruni Africanæ nei bambini.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti le precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con altri farmaci o con tests diagnostici.

Reazioni avverse

Dati provenienti da studi clinici mostrano che l'estratto lipofilo di Cortex Pruni Africanæ è ben tollerato nell'uomo. In due studi clinici, sono stati riferiti pochi casi di effetti collaterali gastrointestinali, di gravità trascurabile e transitori, quali diarrea, dolore gastrico e nausea (22, 23); sono stati inoltre denunciati singoli casi di stitichezza, vertigini e disturbi visivi (23).

Forme di dosaggio

Estratto lipofilo della droga (1, 2). Conservare in luogo fresco ed asciutto.

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 75-200 mg di estratto lipidosterolico della droga in dosi frazionate. Per ridurre al minimo gli effetti gastrointestinali, assumere assieme a cibo o latte.

Bibliografia

1. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
2. Bombardelli E, Morazzoni P. *Prunus africana* (Hook. F) Kalkm. *Fitoterapia*, 1997, 68:205-218.
3. Beentje H. *Kenyan trees, shrubs and lianas*. Nairobi, National Museums of Kenya, 1994.
4. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 production (an online database available directly through the university of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
5. Immelman WFE et al., eds. *Our green heritage: the South African book of trees*. Cape Town, Tafelberg, 1973.
6. Kokwaro JO. *Medicinal plants of East Africa*, 2nd ed. Nairobi, Kenyan Literature Bureau, 1993.
7. Moll E. *Trees of Natal*. Cape Town, University of Cape Town, 1981.
8. Van Breitenbach F. *Southern Cape forests and trees*. Pretoria, Government Printers for Department of Forestry, 1974.
9. Watt JM, Breyer-Brandwijk MG. *The medicinal and poisonous plants of southern and eastern Africa*, 2nd ed. London, E & S Livingstone, 1962.
10. Cunningham M et al. *Trade in Prunus africana and the implementation of CITES*. Bonn, German Federal Agency for Nature Conservation, 1997.
11. Arnold TH, De Wet BC, eds. *Plants of Southern Africa: names and distribution*. Pretoria, National Botanical Institute, 1993 (Memoirs of the Botanical Survey of South Africa, No. 62).
- 12.* *Quality control methods for medicinal plants materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.

13. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization., 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
15. Martinelli EM, Seraglia R, Pifferi G. Characterization of *Pygeum africanum* bark extracts by HRGC with computer assistance. *Journal of High Resolution Chromatography and Chromatography Communications*, 1986, 9:106-110.
16. Pierini N et al. Identification and determination of N-docosanol in the bark extract of *Pygeum africanum* and in patent medicines containing it. *Bolletín Chimica Farmacia*, 1982, 121:27-34.
17. Uberti E et al. HPLC analysis of N-docosyl ferulate in *Pygeum africanum* extracts and pharmaceutical formulations. *Fitoterapia*, 1990, 61:342-347.
18. Catalano S et al. New constituents of *Prunus africana* bark extract. *Journal of Natural Products*, 1984, 47:910.
19. Longo R, Tira S. Constituents of *Pygeum africanum* bark. *Planta Medica*, 1981, 42:195-203.
20. Longo R, Tira S. Steroidal and other components of *Pygeum africanum* bark. *Il Farmaco*, 1983, 38:287-292.
21. Nieri E et al. New lignans from *Prunus africana* Hook. *Rivista Italiana Eppos*, 1996, 7:27-31.
22. Barth H. Non-hormonal treatment of benign prostatic hypertrophy. Clinical evaluation of the active extract of *Pygeum africanum*. In: *Proceedings of the Symposium on Benign Prostatic Hypertrophy, Paris, October 3 1981*, Paris, 1981:45-51.
23. Bartlett A et al. Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the treatment of micturitional disorders due to benign prostatic hyperplasia. Evaluation of objective and subjective parameters. A multicentre, randomized, double-blind trial. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1990, 102:667-673.
24. Bassi P et al. Estratto standardizzato di *Pygeum africanum* nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. Studio clinico controllato versus placebo. *Minerva Urologia e Nefrologica*, 1987, 39:45-50.
25. Blitz M et al. Étude contrôlée de l'efficacité d'un traitement médical sur des sujets consultant pour la première fois pour un adénome de la prostate. *Lyon méditerranée médical*, 1985, 21:11.
26. Bongi G. Il Tadenan nella terapia dell'adenoma prostatico. Studio anatomo-clinico. *Minerva Urologia*, 1972, 24:129-139.
27. Donkervoort T et al. A Clinical and urodynamic study of Tadenan in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *European Urology*, 1977, 3:218-225.
28. Dufour B et al. Traitement symptomatique de l'adénome prostatique. Étude clinique contrôlée des effets de l'extrait de *Pygeum africanum*. *Gazette médicale de France*, 1983, 90 :2338-2340.
29. Frassetto G et al. Studio sull'efficacia e sulla tollerabilità del Tadenan 50 in pazienti affetti da ipertrofia prostatica. *Il Progresso Medico (Rome)*, 1986, 42:49-53.
30. Giacobini S et al. Valutazione clinica e morfo-funzionale del trattamento a doppio cieco con placebo, tadenan 50 e Tadenan 50 associato a Farlutal nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna. *Andrologia Medica Italiana*, 1986, 6:1-10.
31. Maver A. Terapia medica dell'ipertrofia fibro-adenomatosa della prostata mediante una nuova sostanza vegetale. *Minerva Medica*, 1972, 63:2126-2136.
32. Moya-Prats PP et al. Valoración estadística de 500 pacientes con hipertrofia prostática benigna, tratados con *Pygeum africanum*, y valorados estadísticamente desde el punto de vista clínico y fluorométrico. *Urodinamica Aplicada*, 1989, 1:150-155.

33. Ranno S. et al. Efficacia e tollerabilità nel trattamento dell'adenoma prostatico con Tadenan 50. *Progresso Medico (Rome)*, 1986, 42:165-169.
34. Rizzo M et al. Terapia medica dell'adenoma della prostata: valutazione clinica comparativa tra estratto di *Pygeum africanum* ad alte dosi e placebo. *Farmacia Terapica*, 1985, 2:105-110.
35. Hutchings A. *Zulu medicinal plants: an inventory*. Pietermaritzburg, Natal University Press, 1996.
36. Thiebolt L, Grizard G, Boucher D. Étude du V1326, principe actif d'un extrait d'écorce de plante Africaine *Pygeum africanum* sur l'axe hypophyso-génito surrénalien du rat. *Thérapie*, 1977, 32 :99-110.
37. Thiebolt L et al. Action préventive et curative d'un extrait d'écorce de plante africaine *Pygeum africanum* sur l'adénome prostatique expérimentale chez le rat. *Thérapie*, 1971, 26 :575.
38. Clavert A et al. Effets d'un extrait d'écorce de *Pygeum africanum* (V.1326) sur les sécrétions prostatiques du rat et de l'homme. *Annales d'Urologie*, 1986, 20 :341-343.
39. Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (*Pygeum africanum*) and UR 102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine*, 1996, 3:121-128.
40. Rhodes L et al. Comparison of finasteride (Proscar®), 5 α -reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 α -reductase inhibition. *The Prostate*, 1993, 22:43-51.
41. Marconi M et al. Anti-inflammatory action of *Pygeum africanum* extract in the rat. *Farmacia Terapica*, 1986, 3:135-138.
42. Paubert-Braquet M et al. Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*, 1994, 9:285-290.
43. Sidoti C et al. Inhibitory effect of *Pygeum africanum* extract (Tadenan) on A23187-stimulated lipoxigenase metabolite production from human polymorphonuclear cells. *The Pharmacologist*, 1993, 35:196.
44. Andro MC, Riffaud JP. *Pygeum africanum* extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Current Therapeutic Research*, 1995, 56:796-817.
45. Lowe FC, Jku JC. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology*, 1996, 48:12-20.
46. Riffaud JP, Lacolle JY. Effects of Tadenan on the detrusor smooth muscle of young and old rats. *European Urology*, 1990, 18:309-312.
47. Paubert-Braquet M et al. *Pygeum africanum* extract (Tadenan) inhibits b-FGF- and EGF-induced polifération of 3T3 fibroblast. *The Pharmacologist*, 1993, 35:173.
48. Paubert-Braquet M et al. L'extrait de *Pygeum africanum* (Tadenan®) inhibe la prolifération des fibroblastes murins 3T3 induite par le basic Fibroblast Growth Factor. *Biomedicine and Pharmacology*, 1994, 48:43-47.
49. Yablonski F et al. Antiproliferative effect of *Pygeum africanum* extract on rat prostatic fibroblasts. *Journal of Urology*, 1997, 157:2381-2387.
50. Doremieux J, Masson J-C, Bollack C. Adénome de la prostate. Effets cliniques et modifications histologiques apportés par un complexe lipido-stérolique extrait de *Pygeum africanum*. *Journal de la Médecine de Strasbourg*, 1973, 4:252-257.
51. Luchetta G et al. Reactivation of the secretion from the prostatic gland in cases of reduced fertility. Biological study of the seminal fluid modifications. *Urology International*, 1984, 39:222-224.

52. Gagliardi V et al. Terapia medica all'ipertrofia prostatica. Sperimentazione clinica controllata. *Archivio Italiano di Urologia, Nefrologia, Andrologia*, 12983, 55:51-69.
53. Rigatti T et al. Valutazione clinica e ecografica dell'efficacia terapeutica del Tadenan nell'ipertrofia prostatica. *Atti della Accademia Medica Lombarda*, 1985, 40:1-6.
54. Investigation terapeutica con "Pronitol". *Clinica Rural*, 1973, 8:56-62.
55. Breza H et al. Efficacy and acceptability of Tadenan (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe. *Current medical Research and Opinion*, 1998, 14:127-139.
56. Diz M. *Pygeum africanum* in urologia. *New England Journal of Medicine* (Spanish edition), 1973, 7:35-38.
57. Grasset D. Expérimentation clinique du Tadenan dans le traitement de l'adénome prostatique. *Médecine praticienne*, 1974, 537:87-91.
58. Greiner C. Résultats cliniques de l'expérimentation du Tadenan. *Médecine interne*, 1970, 5:10-12.
59. Grévy A, Favre JP. Nouvelle thérapeutique dans les troubles mictionnels d'origine prostatique ou cervicale chez l'homme. *Médecine interne*, 1970, 5:3-5.
60. Guillaud-Vallée Y. Expérimentation clinique du V1326 (Tadenan). *Médecine interne*, 1970, 5:7-9.
61. Guillemin P. Essai clinique di V1326, ou Tadenan, vis-à-vis de l'adénome prostatique. *Médecine praticienne*, 1973, 8:333-334.
62. Huet JA. Les affections de la prostate sujétion du troisième age. *Médecine interne*, 1970, 5:405-408.
63. Lange J, Muret P. Expérimentation clinique du V1326 dans les troubles prostatiques. *Bordeaux médical*, 1970, 11:2807-2809.
64. Lhez A, Leguevague G. Essai clinique d'un nouveau complexe lipido-stérolique d'origine végétale dans le traitement de l'adénome prostatique. *Vie médecine*, 1970, 2:1-4.
65. Martinez-Pineiro JA, Armero H. Resultados de la terapeutica de las afecciones prostaticas con V1326. *New England Journal of Medicine* (Spanish edition), 1973, 7:29-34.
66. Robineau Y, Pelissier E. Applications thérapeutiques du *Pygeum africanum* (Tadenan). Chez 50 malades de notre service ayant consulté pour des troubles urinaires en relation directe avec un adénome prostatique. *Diagnostic*, 1976, 175:115-120.
67. Rometti A. Traitement médicale de l'adénome prostatique par le V13-26. *Provence médicale*, 1970, 38:49-51.
68. Fréquence des symptômes fonctionnels de l'adénome de la prostate au stade non chirurgical. *Gazette médicale*, 1985, 91:111-113.
69. Arena D et al. Efficacia e tollerabilità dell'estratto di *Pygeum africanum* in pazienti affetti da adenoma della prostata. *Progresso Medico* (Rome), 1987, 43:185-187.
70. Borówka A et al. Wyniki leczenia Tadenanem chorych z gruczolakiem stercza. *Urologia Polska*, 1978, 31:321-326.
71. Carani C et al. Valutazione urologica e sessuologica del trattamento medico della patologia prostatica benigna mediante *Pygeum africanum* ad alte dosi. *Archivio Italiano di Urologia, Nefrologia, Andrologia*, 1991, 63:341-345.
72. Carretero-Gonzalez P et al. Experimentacion clinica con el Pronitol en el adenoma prostatico. *New England Journal of Medicine* (Spanish edition), 1973, 7:40-42.
73. Colpi G, Farina U. Studio dell'attività dell'estratto cloroformico di corteccia di *Pygeum africanum* nella terapia della sindrome ostruttiva ureterale da prostatopatia non cancerosa. *Urologia*, 1976, 43:441-448.
74. De Paula F, Ferdinandi V, Florio A. Confronto tra due diversi livelli posologici di

- Pygeum africanum* nel trattamento dell'ipertrofia prostatica. *Rassegna di Urologia e Nefrologia*, 1987, 25:1-8.
75. Durval A. Sull'impiego di un nuovo farmaco nella terapia dell'adenoma prostatico: il Tadenan. *Minerva Urologica*, 1970, 22:106-111.
 76. Esquivel EL. Clinical experience with the symptomatic treatment of benign prostate hyperplasia with *Pygeum africanum* extract. *Journal of the American Medical Association*, 1988, 4 (Suppl. 11):1-8.
 77. Fava C et al. Valutazione clinica, ecografica e uroflussimetrica dell'efficacia terapeutica dell'estratto di *Pygeum africanum* ad alte dosi. *Farmacia Terapia*, 1987, 4:99-101.
 78. Gallizia F, Gallizia G. Trattamento medico dell'ipertrofia prostatica con un nuovo principio fitoterapico. *Recentia Medica*, 1970, 9:128-136.
 79. Hallemans E. Expérimentation clinique du Tadenan dans l'adénome prostatique. *Médecine interne*, 1970, 5:7-9.
 80. Legramandi C et al. Importanza del *Pygeum africanum* nel trattamento delle prostatiti croniche abatteriche. *Gazzette Medica Italiana Archivio per Scienze Medicali*, 1984, 143:73-76.
 81. Mattei FM, Acconci A. Efficacia e tollerabilità del *Pygeum africanum* ad alte dosi nella terapia medica dell'adenoma prostatico. *Farmacia Terapia*, 1988, 5:44-46.
 82. Pansadoro V, Benincasa A. Ipertrofia prostatica: risultati della terapia con un estratto di *Pygeum africanum* (Tadenan). *Recentia Medica*, 1972, 9:128-136.
 83. Thomas J-P, Rouffilange F. Action du Tadenan sur l'adénome prostatique. *Revue Internationale des Services de Santé des Armées de Terre, de Mer et de l'Air*, 1970, 43:43-45.
 84. Viollet G. Experimentation clinique d'un nouveau traitement de l'adénome prostatique. *Vie médicale*, 1970, 23:3457-3458.
 85. Wernau L. et al. Le Tadenan dans l'adénome prostatique. *Vie médicale*, 1970, 4:585-588.
 86. Mathé G et al. The so-called phyto-estrogenic action of *Pygeum africanum* extract. *Biomedicine and Pharmacology*, 1995, 49:339-340.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Cortex Rhamni Purshianae

Definizione

Cortex Rhamni Purshianae consiste nella corteccia essiccata di *Rhamnus purshiana* D.C. (Rhamnaceae) (1-5). Nomi ufficiali della droga sono anche Cascara (2) e Cascara Sagrada (5).

Sinonimi

Frangula purshiana (D.C.) A. Gray ex J.C. Cooper (3, 5), *Rhamnus purshianus* D.C. (4). Nonostante nelle farmacopee britannica, francese, tedesca ed europea sia indicato *purshianus* come nome della specie, secondo l'*International code of botanical nomenclature* (codice di Tokyo) la dizione corretta è *purshiana* (4, J. Morley, comunicazione personale, 1998).

Alcuni nomi comuni

Amerikanischen Faulbaum, bear wood, bitter bark, cascara bark, cascarinde, chittem bark, cortex cascara, cascara sagradae, écorce de cascara, purshiana bark, quishron moquaddas, Rhamnus, sacred bark (1, 6-8).

Areale di diffusione

Specie indigena del Canada Sud-Occidentale e del Nord-Ovest degli Stati Uniti d'America, lungo il Pacifico (8-10).

Descrizione

Albero, alto 4-10 m, con corteccia bruno-rossastra e rametti pelosi. Foglie picciolate, ellittiche, acuminate, a margine dentellato o qualche volta intero, con 10-15 paia di nervature, pagina superiore verde scura, l'inferiore pubescente. Infiorescenze in ombrelle ascellari di piccoli fiori verdastri. Frutto drupaceo turbinato di color nero-purpureo, lunga circa 8 mm, composto di 3 parti indeiscenti (8).

Parte utilizzata: corteccia essiccata

La corteccia fresca contiene antroni liberi e deve essere essiccata per almeno 1 anno o invecchiata artificialmente per mezzo del calore o per aerazione prima dell'uso terapeutico (1, 5, 8).

Aspetto generale

Si trova in scaglie, a pezzi leggermente incurvati o quasi piatti; usualmente di 1-5 mm di spessore, di solito assai variabili in lunghezza (fino a 20 cm) ed in

larghezza (fino a 2 cm). Superficie esterna bruna, bruno-purpurea o rosso-brunastro, di solito più o meno completamente ricoperta da un rivestimento biancastro di licheni, muschi epifiti ed epatiche di consistenza fogliacea; mostra talora lenticelle orientate trasversalmente. Superficie interna da gialla chiara a bruno-rossastra o quasi nera, con sottili striature longitudinali; diventa rossa quando trattata con alcali diluiti (test di Bornträger). Frattura corta e granulare nella parte esterna, e piuttosto fibrosa nella parte interna (1, 3, 5).

Proprietà organolettiche

Odore debole, ma caratteristico; sapore amaro, nauseante e persistente (1, 11).

Esame microscopico

Sughero frequentemente ricoperto da dense masse di tessuto lichenico, e costituito da 10 o più file di cellule piccole, appiattite ed a parete sottile, con contenuto bruno-giallastro. Corteccia sottile, grigio-giallastra, costituita da pochi strati di collenchima e numerosi strati di parenchima, contenenti granuli d'amido e druse sparse di ossalato di calcio; sono presenti numerosi gruppi ovoidali, brillanti, di sclereidi, usualmente circondati da cellule contenenti cristalli prismatici di ossalato di calcio. Floema giallo-brunastro, attraversato da numerosi raggi midollari ondulati (di larghezza pari a 1-5 cellule e profondità 15-25 cellule); consiste di bande alterne di fibre lignificate, circondate da una guaina cristallina contenente cristalli prismatici di ossalato di calcio, un tessuto cribroso poco consistente ed un parenchima a pareti brune; contiene druse sparse di ossalato di calcio e granuli d'amido; ciascuna fibra ha un diametro di 8-15 μm . Gruppi di sclereidi sono presenti anche nella parte esterna del floema; le sclereidi hanno una parete punteggiata, spessa e stratificata. Il parenchima può contenere una sostanza gialla che diviene cremisi con alcali diluiti (test di Bornträger) (1, 5).

Droga in polvere

Da bruno-giallastro ad arancio-giallastro scuro. Fasci di fibre floematiche parzialmente lignificate accompagnate da una guaina cristallina contenente cristalli prismatici di ossalato di calcio; druse di ossalato di calcio di diametro 5-20 μm , raramente fino a 45 μm ; alcune cellule parenchimatiche contengono una sostanza gialla che diviene cremisi se trattata con alcali diluiti (test di Bornträger); cellule del sughero e frequentemente epifite – queste ultime possono essere epatiche (intere od in frammenti, con una lamina dello spessore di una cellula, priva di nervatura e costituita da cellule isodiametriche), o muschi (con una lamina dello spessore di una cellula, costituita da cellule allungate e con una nervatura centrale dello spessore di diverse cellule); granuli di amido sferoidali fino ad 8 μm di diametro (1, 3, 5).

Tests di identificazione

Esami macroscopico, microscopico e microchimico (test di Bornträger) (1, 3, 5) e cromatografia su strato sottile per i glicosidi idrossiantracenici caratteristici (3, 12).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (13).

Materiali organici estranei

Non più dell'1% (3).

Ceneri totali

Non più del 7% (1, 3).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 23% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (14). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (14) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13) e sui residui di pesticidi (15).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (13).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri insolubili negli acidi, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

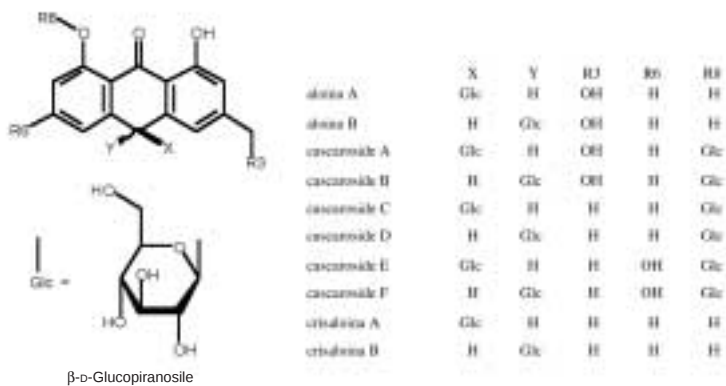
Saggi chimici

Contiene non meno dell'8,0% di glicosidi idrossiantraceni, non meno del 60% dei quali consiste di cascarosidi, tutti calcolati come cascaroside A. L'analisi quantitativa viene effettuata tramite spettrofotometria a 515nm (3, 5). Si trova descritto un metodo di cromatografia liquida ad elevata risoluzione per l'analisi quantitativa dei cascarosidi (16).

Principali costituenti chimici

I componenti attivi sono i glicosidi idrossiantraceni (6-9%). Di questi, il 70-90% sono C-10 glicosidi, con gli 8-O-glicosidi, le aloine A e B, e le 11-desossialoine A e B (crisaloine A e B) che rappresentano il 10-30%. Le coppie di diastereoisomeri, cascarosidi A e B, cascarosidi C e D e cascarosidi E e F, costituiscono il 60-70% degli O-glicosidi totali. Gli altri principali glicosidi idrossiantraceni (10-20%) includono gli idrossiantrachinoni, il crisofanolo-8-O-glucoside e l'aloe-emodina-8-O-glucoside (7, 17-19).

Nella corteccia fresca, gli antrachinoni sono presenti in forma ridotta e vengono trasformati per ossidazione dei loro corrispondenti progenitori antranolici durante l'essiccamento e lo stoccaggio (10). Le strutture dei principali costituenti sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento a breve termine della stitichezza occasionale (8, 17, 20, 21).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come catartico (1).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Internamente per il trattamento del diabete ed esternamente per le irritazioni cutanee (6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Effetti lassativi

Gli effetti lassativi di Cortex Rhamni Purshianae sono dovuti principalmente ai glicosidi antrachinonici ed ai cascarosidi A-D (7, 22). Dopo somministrazione orale di Cortex Rhamni Purshianae, i glicosidi idrossiantraceni non vengono assorbiti nel tratto intestinale superiore, ma nel colon dove vengono idrolizzati dai batteri intestinali per formare i metaboliti farmacologicamente attivi. Questi metaboliti vengono parzialmente assorbiti nel colon ed agiscono da stimolanti ed irritanti del tratto gastrointestinale, come avviene per la senna (24, 23-25). Il meccanismo d'azione, simile a quello della senna, è duplice. In primo luogo, si verifica la stimolazione della motilità del colon, che provoca l'aumento della propulsione e una accelerazione del transito delle feci attraverso il colon (la qual cosa riduce l'assorbimento dei liquidi da parte della massa fecale). In secondo luogo, si verifica un aumento della permeabilità paracellulare lungo la mucosa del colon, probabilmente dovuta all'inibizione della $\text{Na}^+, \text{K}^+/\text{ATPasi}$ o all'inibizione dei canali del cloro (23, 26). L'aumentata permeabilità provoca un aumento del contenuto di acqua del colon (24, 26).

L'effetto lassativo di Cortex Rhamni Purshianae non è generalmente osservabile fino a 6-8 ore dalla somministrazione orale. I glicosidi idrossiantraceni vengono escreti prevalentemente nelle feci, ma in una certa quantità vengono escreti anche nelle urine, producendo un colore arancione; gli antroni e gli antranoli passano anche nel latte materno (23).

Tossicità e sovradosaggio

Come per gli altri lassativi antrachinonici, i principali sintomi del sovradosaggio sono il dolore intestinale ed una grave diarrea con conseguente perdita di liquidi e di elettroliti (27). Il trattamento del sovradosaggio deve essere accompagnato dalla somministrazione di abbondanti quantità di liquidi. I livelli degli elettroliti devono essere controllati, in modo particolare quelli del potassio. Questa precauzione è particolarmente importante nei bambini e negli anziani (27).

Farmacologia clinica

Nessuna.

Controindicazioni

Cortex Rhamni Purshianae non deve essere somministrata a pazienti con ostruzione, stenosi o atonia intestinali, malattie infiammatorie del colon (quali

la colite ulcerosa, la sindrome dell'intestino irritabile, il morbo di Crohn), appendicite, grave disidratazione con deplezione di acqua e di elettroliti o stitichezza cronica (20, 24, 27). Come per gli altri lassativi stimolanti, Cortex Rhamni Purshianae è controindicata nei pazienti con crampi, coliche, emorroidi, nefrite o qualunque sintomo di disturbi addominali non diagnosticati, quali dolore, nausea o vomito (27). A causa della marcata azione esercitata sull'intestino crasso e delle indagini tossicologiche insufficienti, Cortex Rhamni Purshianae e gli altri lassativi antranoidi non devono essere somministrati alle donne in gravidanza (28, 29). Poiché i metaboliti antranoidi possono comparire nel latte materno, Cortex Rhamni Purshianae non deve essere usata durante l'allattamento, dal momento che i dati disponibili non sono sufficienti per valutare i potenziali effetti farmacologici sul neonato allattato al seno (29). L'uso di Cortex Rhamni Purshianae nei bambini sotto i 10 anni è controindicato (20).

Avvertenze

I prodotti contenenti Cortex Rhamni Purshianae devono essere usati solo se non si può ottenere alcun effetto con un cambiamento della dieta o con l'uso di lassativi formanti massa. I pazienti devono essere anche avvisati che alcuni costituenti della corteccia vengono escreti per via renale e possono conferire all'urina un colore arancione, che è innocuo. Cortex Rhamni Purshianae e gli altri lassativi stimolanti non devono essere usati nei pazienti con dolore addominale, nausea o vomito. L'uso dei lassativi stimolanti per più di due settimane richiede il controllo del medico. Il sanguinamento rettale o la mancanza di movimento intestinale dopo l'assunzione di un lassativo possono indicare una situazione grave. L'uso cronico può condurre ad aggravamento della stitichezza con dipendenza dai lassativi, alla necessità di aumentare le dosi e a squilibri del bilancio idrico ed elettrolitico (p. es., ipopotassiemia). L'uso cronico può provocare una disfunzione del colon (atonìa) e la pigmentazione melanotica della mucosa del colon (pseudomelanosis coli), che è innocua. L'abuso dei lassativi, causando diarrea e conseguente perdita di liquidi e di elettroliti (principalmente potassio), può provocare albuminuria, ematuria e disfunzione cardiaca e neuromuscolare. La disfunzione neuromuscolare può insorgere particolarmente nel caso dell'uso concomitante di glicosidi cardiotonici (p. es., digossina, digitale o strofantina), diuretici, corticosteroidi o radice di liquirizia (27).

Precauzioni

Generali

Cortex Rhamni Purshianae e gli altri lassativi contenenti glicosidi antrachinonici non devono essere usati in modo continuativo per più di 1-2 settimane, a causa del rischio di sbilanciamento degli elettroliti (27).

Interazioni con farmaci

L'accelerazione del transito intestinale può provocare la riduzione dell'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale (30). Lo squilibrio degli elettroli-

ti, come l'ipopotassiemia, può potenziare gli effetti dei glicosidi cardiotonici (p. es., digossina, digitale o strofantina). L'ipopotassiemia che risulta dall'abuso dei lassativi per tempi prolungati può potenziare gli effetti dei farmaci antiaritmici (p. es., chinidina) che modificano il ritmo del seno influenzando i canali del potassio. L'ipopotassiemia causata da farmaci quali i diuretici tiazidici, gli adrenocorticosteroidi o la radice di liquirizia può essere aumentata e lo squilibrio elettrolitico può risultare aggravato (21).

Interazioni con farmaci e con tests di laboratorio

I metaboliti antranoidi possono non essere rilevabili nelle feci o nelle urine quando vengono determinati con metodi standard. Di conseguenza, i dati relativi all'escrezione fecale possono non essere affidabili (30). L'escrezione urinaria di alcuni metaboliti antranoidi può causare un'alterazione del colore delle urine, che non è clinicamente rilevante, ma può provocare falsi positivi nei tests per la determinazione dell'urobilinogeno urinario e in quelli per la determinazione degli estrogeni che impiegano la procedura di Kober (31).

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

Benché sia stato ipotizzato che l'uso cronico di lassativi contenenti antranoidi possa svolgere un ruolo nel cancro coloretale, non è stata dimostrata alcuna relazione causale fra i due eventi (32-35).

Non è disponibile alcun dato specifico riguardo alla carcinogenicità od alla mutagenicità di Cortex Rhamni Purshianae o dei cascarosidi. I dati relativi all'aloina isolata dall'aloë non indicano alcun rischio genotossico. L'emodina isolata dall'aloë ha fornito *in vitro* risultati sia positivi sia negativi, ma è risultata negativa nei tests *in vivo*. L'emodina è risultata mutagena nel test di Ames nella *Salmonella*, ma ha dato risultati non interpretabili nei saggi di mutazione genetica (V 79). Ha fornito risultati positivi nel test della unscheduled DNA synthesis negli epatociti primari di ratto, ma negativi nel sister chromatid exchange assay (20).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni. La somministrazione di aloina A ai ratti a dosi fino a 200 mg/kg di peso corporeo non ha esercitato effetti embriotossici, teratogeni o fetotossici (36).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Allattamento

Vedi Controindicazioni.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni.

Reazioni avverse

Dosi singole di Cortex Rhamni Purshianae possono provocare sintomi crampiformi nel tratto gastrointestinale, che possono richiedere una diminuzione del dosaggio (21). Il sovradosaggio può provocare spasmi e dolori addominali simili a coliche, come pure la formazione di feci sottili ed acquose.

L'abuso dei lassativi per periodi prolungati può provocare squilibrio elettrolitico (ipopotassiemia e ipocalcemia), acidosi metabolica, malassorbimento delle sostanze nutrienti, perdita di peso, albuminuria ed ematuria (37, 38). Debolezza ed ipotensione ortostatica possono risultare esacerbate nei pazienti anziani quando i lassativi stimolanti vengono usati ripetutamente. Un aldosteronismo secondario dovuto a un danno tubulare renale può insorgere dopo l'uso prolungato. Sono state riportate anche steatorrea e gastroenteropatia da perdita di proteine con ipoalbuminemia dopo l'abuso di lassativi per periodi prolungati (39). È stata osservata pseudomelanosis coli in individui che avevano assunto lassativi antrachinonici per lunghi periodi di tempo (27, 38). La pigmentazione è innocua e usualmente reversibile entro 4-12 mesi dopo l'interruzione dell'uso del farmaco (38). Esistono dati contraddittori su altri effetti tossici dopo l'uso per lunghi periodi, quali il danno neuronale intestinale (38, 40). Nei pazienti incontinenti che usano lassativi antranoidi, la prolungata esposizione della pelle alle feci può causare un danno alla cute (41).

L'uso della corteccia fresca di *Rhamnus purshiana* può causare vomito grave, con possibili spasmi addominali (23). È stato riportato un caso di asma e rinite in un addetto alla lavorazione (42).

Forme di dosaggio

La droga grezza tagliata finemente, la polvere, gli estratti secchi, l'estratto (5), l'estratto fluido (5), altre preparazioni solide e liquide (5, 7). Conservare in un contenitore ermeticamente chiuso, impermeabile alla luce (1, 3).

Posologia

Il corretto dosaggio per il trattamento della stitichezza occasionale corrisponde alla dose minima necessaria per mantenere le feci morbide. Dose giornaliera: 0,3-1,0 g di droga grezza in una singola dose (20), tutte le preparazioni standardizzate al fine di contenere 20-30 mg di derivati idrossiantracenici calcolati come cascaroside A; assumere al momento di coricarsi o in due dosi frazionate, una alla mattina e una al momento di coricarsi (20, 21).

Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
2. *British pharmacopoeia*. Vol. 1 (International edition and addendum), London, Her Majesty's Stationery Office, 1995.
3. *European pharmacopoeia*, 3rd ed., Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
4. Greuter W et al., eds. *International code of botanical nomenclature* (Tokyo code). Königstein, Koeltz Scientific, 1994.

5. *The United States pharmacopoeia 24: national formulary 19*. Rockville, MD, The United States Pharmacopoeia Convention, 1996.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, July 8, 1998 production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Bisset NR, ed. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994: 463-469.
8. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
9. Gathercoal EN, Wirth EH. *Pharmacognosy*. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1947.
10. Tyler VE, Brady LR, Robbers JE, eds *Pharmacognosy*, 9th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988:62-63.
11. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapparm, 1996.
12. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1996.
- 13.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
14. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
15. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
16. De Witte P, Cuveele J, Lemli J. Determination of bicascarosides in cascara fluid extract by high-performance liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography*, 1991, 14:2201-2206.
17. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
18. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
19. Westendorf J. Anthranoid derivatives-Rhamnsu species. In: De Smet PAGM et al. Eds. *Adverse effects of herbal drugs. Vol. 2*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1993.
20. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 5. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
21. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
22. Leung AY. Cascara sagrada—new standards are needed. *Drug and Cosmetic Industry*, 1977, 12:42-44, 143-145.
23. Bradley PR, ed. *British herbal compendium. Vol. 1*. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.
24. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, Pharmaceutical Press, 1996.
25. *WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, 1999:241-258.
26. De Witte P. Metabolism and pharmacokinetics of the anthranoids. *Pharmacology* 1993, 47 (Suppl. 1):86-97.
27. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility, emesis and antiemetics, bile acids and pancreatic enzymes. In: Goodman LS et al., eds. *Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed. New York, NY, McGraw-Hill, 1996:917-936.
28. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *American Journal of Gastroenterology*, 1985, 80:912-923.
29. *Physician's desk reference*. Montvale, NJ, Medical Economics, 1998.
30. *American Hospital Formulary Service*. Bethesda, MD. American Society of Hospital Pharmacists, 1990.

31. *The United States pharmacopeia: dispensing information*. Rockville, MD, The United States Pharmacopoeia Convention, 1992.
32. Loew D. Pseudomelanosis coli durch Anthranoide. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1994, 16:312-318.
33. Patel PM et al. Anthraquinone laxatives and human cancer. *Postgraduate Medical Journal*, 1989, 65:216-217.
34. Siegers CP. Anthranoid laxatives and colorectal cancer. *Trends in the Pharmaceutical Sciences*, 1992, 13:229-231.
35. Siegers CP et al. Anthranoid laxative abuse—a risk for colorectal cancer? *Gut*, 1993, 34:1099-1101.
36. Bangel E et al. Tierexperimentelle pharmakologische Untersuchungen zur Frage der abortiven und teratogenen Wirkungen sowie zur Hyperämie von Aloe. *Steiner-Informationdienst*, 1975, 4:1025.
37. Godding EW. Therapeutics of laxative agents with special reference to the anthraquinones. *Pharmacology*, 1976, 14 (suppl.1):78-101.
38. Müller-Lissner SA. Adverse effects of laxatives: facts and fiction. *Pharmacology*, 1993, 47 (Suppl. 1):138-145.
39. Heizer WD et al. Protein-losing gastroenteropathy and malabsorption associated with factitious diarrhoea. *Annals of Internal Medicine*, 1968, 68:839-852.
40. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1993, 31:140-143.
41. Helwig H, Mund P. Akute Hautschädigung durch "X-Prep". *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1986, 134:164.
42. Giavina-Bianchi PF et al. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1997, 79:449-454.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Flos Sambuci

Definizione

Flos Sambuci consiste nei fiori essiccati di *Sambucus nigra* L. (Caprifoliaceae) (1-3).

Sinonimi

Sambucus arborescens Gilib., *S. medullina* Gilib., *S. vulgaris* Lam. (4).

Alcuni nomi comuni

Aalhornbluten, aghti, agti, American elder bailasan, black elder, bodzavirág, bombardie, boumbardelia, boumbardier, bourtree flower, couloubriqnier, elderberry, elder flowers, European elder, fiore di sambuco, fleurs de sureau, Fliederblüten, flor de sabugeiro, flores de sauco, flores sambuci, flos sambuci nigra, Holderblüten, Hollerblüten, Holunderblüten, Hüschenblumen, kabiü sabugah, Kalikenblumen, Khaman kabiv sabubah, okkez sidi musa, patlanguc, petadou, sabugeiro, sahuquier, sahus sambequie, sambuc, sambuco, sammuch, sammuco, sauci, saucio, sauco, sauguer, seic, seiyouniwatoko, sultanotu, sureau, sureau noir, sweet elder (4-8).

Areale di diffusione

Specie indigena del Nord Africa, Nord America, Asia Centrale ed Occidentale ed Europa (6, 7).

Descrizione

Un arbusto che cresce sui suoli umidi, con fusti alti fino a 4 m; contiene un abbondante midollo bianco. Foglie imparipennate con 5-11 foglioline oblunghe, glabre, e le foglie inferiori spesso trilobate. Infiorescenza a corimbo composto. Fiori piccoli, con una caratteristica forma a vaso, bianchi, ciascuno con 5 piccoli lobi calicini; corolla gamopetala 5-partita, 5 stami ed un pistillo tricarpellare con 3 stigmi: frutti purpureo-neri, commestibili, drupacei (6).

Parte utilizzata: fiori essiccati

Aspetto generale

Infiorescenza a racemo composto. Fiori bianchi, fino a 5 mm di diametro, hanno 3 piccole brattee (visibili con una lente d'ingrandimento) e possono avere un peduncolo. Calice piccolo, 5-lobato; corolla bianca, con 5 petali larghi, ovali,

fusi alla base in un tubo, 5 stami gialli a filamenti brevi ed antere di color giallo-limone, ed un ovario infero triloculare; l'ovario è sormontato da un breve stilo con tre stigmi ottusi; i filamenti dei 5 stami sono alterni con i petali. Stami talvolta epicorollini (1, 2).

Proprietà organolettiche

Forte odore caratteristico, aromatico; sapore mucillaginoso, dolce ma lievemente amaro (1, 9).

Esame microscopico

Cellule dell'epidermide superiore dei sepali poligonali con cuticola appena striata; cellule dell'epidermide inferiore a pareti sinuose con cuticola fortemente striata e sparsi stomi anomocitici rotondeggianti; denti marginali unicellulari ad apice arrotondato sono presenti nella regione basale dei sepali. Cellule dell'epidermide superiore dei petali poligonali con pareti granulose appena ispessite e cuticola striata; cellule dell'epidermide inferiore chiaramente sinuose con grandi stomi anomocitici rotondeggianti. Numerosi piccoli globuli di olio essenziale nell'epidermide di sepali e petali. Il mesofillo di sepali e petali contiene idioblasti con sabbia cristallina di ossalato di calcio. Strato meccanico dell'antera con ispessimenti caratteristici e granulosità sulle pareti; granuli di polline subsferici, 17-24 µm di diametro, con esina liscia, 3 pori ben evidenti e 3 solchi (1).

Droga in polvere

Giallo verdastra. Numerosi granuli di polline sferici, talvolta ellissoidali, fino a 30 µm di diametro, con 3 pori germinativi ed esina molto finemente perforata; cellule epidermiche del calice con cuticola striata e talora denti marginali unicellulari nella regione basale; frammenti della corolla con numerosi piccoli globuli di olio essenziale; cellule dell'epidermide superiore della corolla con pareti granulose appena ispessite e cuticola striata; cellule del mesofillo di sepali e petali con idioblasti contenenti sabbia cristallina di ossalato di calcio (2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico e cromatografia su strato sottile per i costituenti acidi fenolici e flavonoidi (2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (10).

Materiali organici estranei

Non più dell'8% di frammenti di rachide infiorescenziale ed altro materiale estraneo; non più del 15% di fiori bruni o scoloriti (2).

Ceneri totali

Non più del 10% (1, 2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 25% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (11). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (11) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10) e sui residui di pesticidi (12).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (10).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

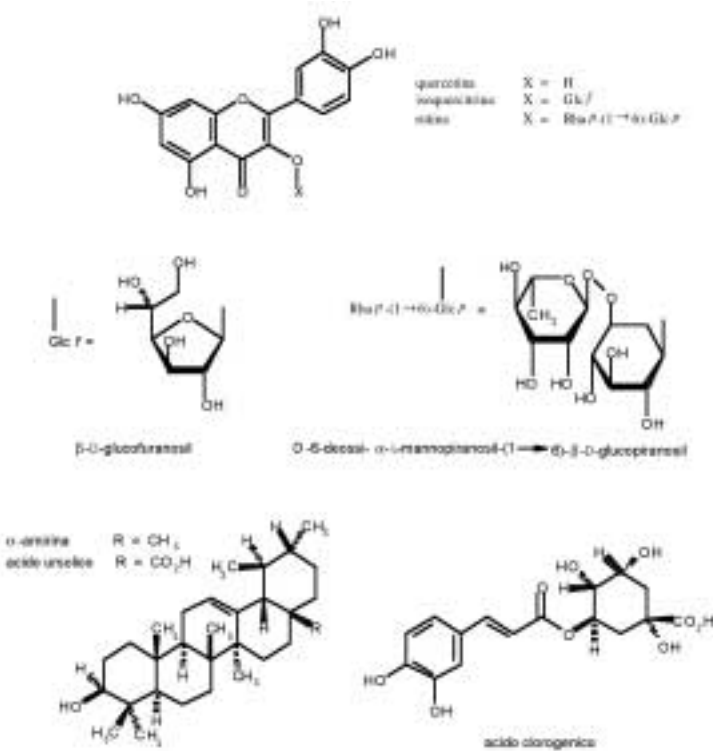
Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,80% di flavonoidi, calcolati come isoquercitrina e determinati tramite spettrofotometria a 425 nm (2).

Principali costituenti chimici

I principali costituenti caratteristici (fino al 3,0%) sono i flavonoidi (kempferolo, astragalina, quercetina, rutina, isoquercitrina, iperoside). Gli altri principali meta-

boliti secondari includono circa l'1% di triterpeni (α - e β -amirina, acido ursolico, acido oleanolico), circa l'1% di steroli (β -sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo), circa il 3% di acidi fenolici e i loro corrispondenti glicosidi (acido clorogenico, ferulico, caffeico, e *p*-cumarico) e fino allo 0,15% di olio essenziale (4, 5, 7, 13). Le strutture dei principali costituenti rappresentativi sono mostrate qui di seguito.



Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antiinfiammatoria

Un estratto di Flos Sambuci con etanolo all'80% ha mostrato una moderata attività antiinfiammatoria nei ratti: ha inibito del 27% l'edema della zampa del ratto indotto dalla carragenina. L'estratto è stato somministrato per via intragastrica (100 mg/kg di peso corporeo) 1 ora prima della somministrazione della carragenina. Il farmaco di controllo, l'indometacina (5 mg/kg di peso corporeo) ha inibito del 45% l'edema della zampa del ratto indotto dalla carragenina (16). La somministrazione intraperitoneale di una frazione insaponificabile dei fiori ai topi ha migliorato moderatamente la fagocitosi a una dose di 0,5 ml/animale (17). Un estratto dei fiori con metanolo al 100% ha inibito *in vitro* la biosintesi delle citochine infiammatorie interleuchina-1 α , interleuchina-1 β e fattore di necrosi tumorale- α ad una concentrazione di 30 μ g/ml in cellule mononucleari periferiche umane (18).

Attività diuretica

La somministrazione intragastrica di un infuso dei fiori (20 ml/kg di peso corporeo) o di un estratto dei fiori ricco di potassio e di flavonoidi ha esercitato nei ratti un effetto diuretico maggiore di quello osservato con la teofillina (5 mg/kg di peso corporeo) (19).

Farmacologia clinica

Attività diaforetica

È stato riportato che Flos Sambuci aumenta la risposta delle ghiandole sudoripare allo stimolo termico (7, 20, 21) ed aumenta la diaforesi in soggetti sani (7, 21).

Controindicazioni

Nessuna informazione disponibile.

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, né sulla carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità, sugli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, sul puerperio o sull'uso pediatrico. Perciò, Flos Sambuci non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento né ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

Nessuna informazione disponibile.

Forme di dosaggio

La droga grezza per decotti e infusi (la droga grezza è anche disponibile in bustine da tè); come componente di prodotti contenenti più ingredienti (7). Conservare in un contenitore ben chiuso, al riparo dalla luce (2).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 3-5 g di droga come infuso (assunto preferibilmente caldo) tre volte al giorno; 3-5 ml di estratto con etanolo al 25%; 10-25 ml di tintura (1:5 con etanolo al 25%) (22).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Suppl. 2000. Strasbourg, Council of Europe, 1999.
3. *Pharmacopoeia Hungarica*, 7th ed. Budapest, Hungarian Pharmacopoeia Commission, Medicina Konyvkiado, 1986.
4. Blaschek W et al., eds *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998 (an online production database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
7. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC, Press, 1994.
8. Zargari A. *Medicinal plants Vol. 2*, 3rd ed. Teheran, Teheran University Publication, 1982.
9. *Pharmacopoea helvetica*, 8th ed Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1997.
- 10.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
11. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
12. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
13. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*. London, Pharmaceutical Press, 1996.
14. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
15. *A nationwide compilation of traditional Chinese medicine herbs*, 1st ed. Beijing, People's Health Publishing House, 1975.
16. Mascolo N et al. Boiological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. *Phytotherapy Research*, 1987, 1:28-31.
17. Deleveau P, Lallouette P, Tessier AM. Stimulation of the phagocytic activity of the reticuloendothelial system by plant extracts. *Planta medica*, 1980, 40:49-54.
18. Yesilada E et al. Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin-1 α , interlukin-1 β , and tumor necrosis factor α . *Journal of Ethnopharmacology*, 1997, 58:59-73.
19. Rebuelta M et al. Étude de l'effet diurétique de différentes préparations des fleurs du *Sambucus nigra* L. *Plantes médicinales et Phytothérapie*, 1983, 17:173-181.
20. Schmersahl KJ, Über die Wirkstoffe der diaphoretischen Drogen des DAB 6. *Naturwissenschaften*, 1964, 51:361.

21. Wiechowski W. Die Bedeutung der schweisstreibenden Tees. *Medizinsche Klinik*, 1927, 23:590-592.
22. Bradley PR. ed. *British herbal compendium*. Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Radix Senegae

Definizione

Radix Senegae consiste nelle radici e nelle corone basali essiccate di *Polygala senega* L., *Polygala senega* L. var. *latifolia* Torrey et Gray o di altre specie di *Polygala* strettamente correlate (Polygalaceae) (1-3).

Sinonimi

Polygala senegum L. (1), *P. rosea* Steud., *Senega officinalis* Spach (4).

Alcuni nomi comuni

Bambara, bulughâ lon, gizr uththuban, Klapperschlangenwurzel, mountain flax, peuhl, polygala de virginie, racine de polygala, racine de senega, Radix polygalae, Radix polygalae senegae, rattlesnake root, seneca snakeroot, Senega-kreuzblume, senega root, senega snakeroot, Senegawurzel, snake root, szenega gyökér, tsuknida, vahulill, virginische Schlangenwurzel, yoruba (1-3, 5-7).

Areale di diffusione

Specie indigena del Canada Orientale e degli Stati Uniti d'America Nord-Orientali (6-8).

Descrizione

Pianta erbacea perenne con numerosi fusti che si sviluppano da una singola corona basale nodosa e spessa, a sua volta sviluppata su una radice conica gialla, contorta e ramificata. La parte aerea consiste in un certo numero di fusti lisci, eretti od ascendenti, alti fino a 15-40 cm, che portano foglie alterne, lanceolate od oblungo-lanceolate con margine dentellato. L'infiorescenza è un racemo di piccoli fiori bianchi quasi sessili, con ali arrotondato-obovate, concave con una breve carena crestate (1, 7).

Parte utilizzata: radici e corone basali essiccate

Aspetto generale

Corona basale bruno-grigiastrea, più grande della radice; diametro della corona basale fino a 3 cm, che va assottigliandosi gradualmente verso l'apice; la superficie, striata sia trasversalmente che longitudinalmente, mostra spesso più o meno distintamente una carenatura allungata a spirale che decorre su di essa. Forma una testa irregolare costituita dai numerosi residui dei fusti e da gemme

strettamente appressate, di colore da bruno-purpuree a rosse. Il fittone, 0,5-1,5 cm di diametro e 3-20 cm di lunghezza, è di colore da bruno a giallo, raramente ramificato, talora flessibile, e di solito privo di radici secondarie, con l'eccezione delle varietà e specie giapponesi, che presentano numerose radichette ramificate, fibrose. Frattura breve, che mostra una corteccia giallastra di spessore variabile, che circonda una zona centrale lignificata, chiara, di forma grossolanamente circolare od irregolare, a seconda della specie (1-3).

Proprietà organolettiche

Odore caratteristico, debole, dolce, lievemente rancido o paragonabile a quello del salicilato di metile, starnutatorio se la droga è in forma polverizzata; sapore dolce, poi acre ed irritante per la gola (1-3).

Esame microscopico

Strato del sughero costituito da numerose file di cellule suberificate marroni chiare; corteccia secondaria composta da cellule parenchimatiche e tubi cribrosi, attraversata da raggi midollari di larghezza da 1 a 3 cellule. Felloderma di cellule appena collenchimatiche contenenti goccioline di olio. Disposizione di floema e xilema generalmente normale, specialmente in prossimità della corona, ma dove è presente una carenatura il floema si presenta sviluppato in maniera anomala; talvolta avviene un ulteriore sviluppo anormale secondario, che comporta la formazione di 1 o 2 raggi a cuneo nel floema e nello xilema, le cui cellule parenchimatiche contengono goccioline di olio. Xilema usualmente al centro, che consiste di vasi fino a 60 µm di diametro, associati a numerose tracheidi a parete sottile e qualche piccola cellula parenchimatosa lignificata. Assenti granuli di amido e cristalli di ossalato di calcio (1-3).

Droga in polvere

Marrone chiara. Frammenti longitudinali di tessuto lignificato costituiti da tracheidi punteggiate e vasi alquanto più larghi con numerose punteggiature areolate od ispessimenti reticolati; parenchima giallastro e cellule collenchimatiche contenenti goccioline di olio; rari frammenti di sughero e di tessuto epidermico con stomi e peli unicellulari, provenienti dalle squame delle gemme. Sono assenti cristalli di ossalato di calcio e sclereidi (1-3).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1-3), tests chimici e potere schiumogeno (1, 2), cromatografia su strato sottile per la presenza di saponine (3).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (9).

Materiali organici estranei

Non più del 2% di steli e non più dell'1% di altri materiali estranei (2).

Ceneri totali

Non più del 6% (3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 2% (1, 2).

Materiali di estrazione solubili in alcool

Non meno del 30% in alcool al 20% (2).

Perdita all'essiccamento

Non più del 13% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (3). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (3) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (9) e sui residui di pesticidi (10).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (9).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (9).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in acqua da determinare in accordo con le norme nazionali.

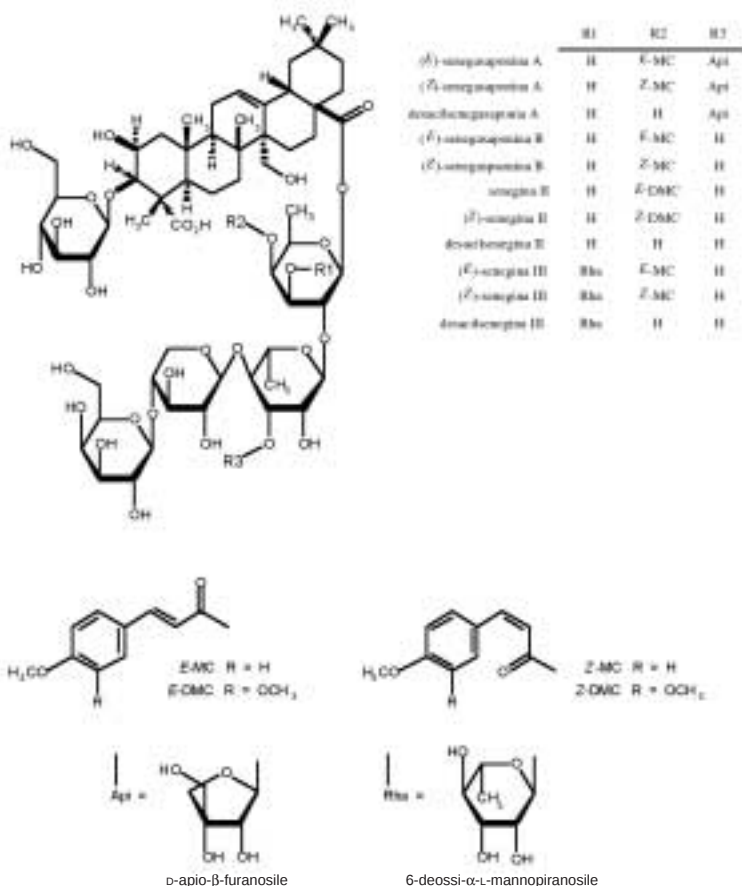
Saggi chimici

Analisi quantitativa delle saponine triterpeniche tramite cromatografia liquida ad elevata risoluzione (11).

Principali costituenti chimici

Il salicilato di metile (0,1-0,3%) è il composto responsabile del caratteristico odore della droga (12). I principali costituenti riconosciuti biologicamente attivi sono le saponine triterpeniche (6-16%) (6, 8, 13). Le saponine sono dei 3-glucosidi della pregeginina, che inoltre contengono in C-28 una catena oligosac-

caridica che possiede una frazione di fucosio esterificata con gli acidi 3,4-dime-tossicinnamico o 4-metossicinnamico (14, 16). Le strutture delle saponine più rappresentative sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come espettorante per il trattamento sintomatico della tosse causata dalla bronchite, enfisema e catarro del tratto respiratorio superiore (1, 6, 14, 17-19).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'amenorrea, dell'asma, della stitichezza, dei reumatismi e dei morsi dei serpenti (5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività espettorante

La somministrazione intragastrica di un estratto fluido di *Radix Senegae* (0,1-10 ml/kg di peso corporeo) ha migliorato la produzione del fluido nel tratto respiratorio di animali anestetizzati o decerebrati. Tre o quattro ore dopo la somministrazione, la produzione del fluido nel tratto respiratorio è aumentata fino al 173% nei gatti e al 186% nelle cavie, ma nessun effetto è stato osservato nei conigli (20). In un altro studio, la somministrazione di uno sciroppo della radice ai cani anestetizzati ha aumentato in modo significativo il volume del fluido nel tratto respiratorio entro 5-30 minuti ($P<0,001$); dopo 2 ore, il volume del fluido nel gruppo di trattamento è risultato di 0,114 ml in confronto ai 0,01 ml negli animali di controllo trattati con soluzione fisiologica (21). La somministrazione intragastrica di un estratto della radice con metanolo al 50% (2 g/kg di peso corporeo) ha inibito del 98,5% le ulcere gastriche indotte nei ratti mediante stress (22). La somministrazione intragastrica di una sospensione acquosa di un estratto della radice con metanolo al 50% (2g/kg di peso corporeo) ha ridotto nei ratti l'edema congestizio del 62% ed ha significativamente aumentato il volume delle urine delle 24 ore in confronto con gli animali di controllo ($P<0,01$) (23).

Effetti sui livelli ematici del colesterolo e dei trigliceridi

La somministrazione intraperitoneale di un estratto della radice con *n*-butanolo (5 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto i livelli ematici dei trigliceridi in topi alimentati con una dieta normale ed ha ridotto i livelli ematici del colesterolo e dei trigliceridi in topi alimentati con una dieta ad elevato contenuto di colesterolo (24).

Attività antiiperglicemizzante

La somministrazione intraperitoneale di un estratto della radice con *n*-butanolo (10 mg/kg di peso corporeo) ha ridotto i livelli ematici del glucosio in topi sani ed in topi con iperglicemia indotta mediante streptozocina (25). La somministrazione intragastrica di una frazione saponinica di un estratto della radice ad una dose di 200 mg/kg di peso corporeo ha ridotto nei ratti l'iperglicemia indotta dal glucosio (16). La somministrazione intraperitoneale di una frazione saponinica di un estratto della radice (25 mg/kg di peso corporeo) ha aumentato in modo significativo nei ratti i livelli plasmatici dell'ormone adrenocorticotropo, del cortisone e del glucosio ($P<0,001$) (26). La somministrazione intragastrica di un estratto della radice con metanolo al 100% ha diminuito nei ratti l'assorbimento dell'etanolo (500 mg/kg di peso corporeo) (15).

Tossicità

La DL_{50} della radice è stata calcolata nel topo in 17 g/kg di peso corporeo dopo somministrazione intragastrica. La DL_{50} della corteccia della radice è stata calcolata in 10 g/kg di peso corporeo e quella della parte centrale della

radice (che ha la più bassa concentrazione di saponine fra i tre campioni di radice) in 75 g/kg di peso corporeo (13).

Farmacologia clinica

Attività espettorante

L'attività espettorante della droga grezza è dovuta ai costituenti saponinici che producono l'irritazione locale delle membrane mucose della gola e del tratto respiratorio. Questa irritazione stimola un aumento delle secrezioni bronchiali e di conseguenza, con la diluizione del muco e con la riduzione della sua viscosità, facilita l'espettorazione (19-21, 27, 28). Le saponine possono ridurre anche la tensione superficiale del muco, riducendo perciò la sua viscosità (29). La somministrazione orale di un estratto fluido della radice ha dimostrato di essere capace di ridurre la viscosità del muco in pazienti con bronchiectasia (17).

Controindicazioni

Gravidanza (Vedi Precauzioni).

Avvertenze

Se la tosse persiste per più di 7 giorni, consultare il medico. *Radix Senegae* può esacerbare infiammazioni gastrointestinali già esistenti, quali gastriti od ulcere gastriche, e dosi eccessive possono provocare il vomito (30).

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, diminuzione della fertilità

Non sono stati osservati effetti mutageni di un estratto della radice, acquoso o con metanolo al 50% nel saggio di ricombinazione del *Bacillus subtilis* o nel saggio di reversione dei microsomi nei ceppi di *Salmonella typhimurium* TA98 e TA100 (31).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni

Gravidanza: effetti non teratogeni

La tradizione legata a *Radix Senegae* contempla il suo uso come emmenagogo (5). Dal momento che gli estratti della radice hanno dimostrato in modelli animali di essere in grado di stimolare le contrazioni uterine (32), *Radix Senegae* non deve essere assunta durante la gravidanza.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, in caso di puerperio o di uso pediatrico. Perciò, *Radix Senegae* non deve essere somministrato durante l'allattamento né ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

Il sovradosaggio di preparazioni di Radix Senegae può causare nausea, diarrea e vomito provocati da disturbi gastrointestinali (13). I disturbi gastrointestinali possono verificarsi negli individui sensibili anche alle dosi terapeutiche (33, 34).

Forme di dosaggio

La droga grezza frantumata per decotti ed estratti (6, 18). Conservare in un contenitore ben chiuso, al riparo dalla luce e dall'umidità (3).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 1,5-3,0 g di droga grezza come infuso o decotto in dosi frazionate (18, 35). Estratto con etanolo al 60% (reso lievemente alcalino con ammoniaca diluita): 0,9-3 ml; tintura: 2,5-7,5 g. Preparazioni in quantità equivalenti (18).

Bibliografia

1. *African pharmacopoeia*. Vol. 1, 1st ed. Lagos, Organization of African Unity, Scientific Technical & Research Commission, 1985.
2. *The Japanese pharmacopoeia*, 13th ed. (English version). Tokyo, Ministry of Health and Welfare, 1996.
3. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
4. Hooker JD, Jackson BD. *Index Kewensis*. Vol. 1. Oxford, Clarendon Press, 1895.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, II, February 9, 1998 (an online production database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
7. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
8. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
- 9.* *Quality control methods for medicinal plants materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
10. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
11. Kanazawa H. et al. Determination of acidic saponins in crude drugs by high-performance liquid chromatography on octadecylsilyl porous glass. *Journal of Chromatography*, 1993, 630:408-414.
12. Hayashi S, Kameoka H. Volatile compounds of *Polygala senega* L. var. *latifolia* Torrey et Gray roots. *Flavour and Fragrance Journal*, 1995, 10:273-280.
13. De Smet PAGM. *Polygala species*. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs*. Vol. 2. Berlin, Springer-Verlag, 1993.

14. Samuelsson G. *Drugs of natural origin, a textbook of pharmacognosy*. Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press, 1992.
15. Yoshikawa M et al. *E*-Senegasaponins A and B, *Z*-senegasaponins A and B, *Z*-senegins II and III, new type inhibitors of ethanol absorption in rats from *Senegae radix*, the roots of *Polygala senega* L. var. *latifolia* Torrey et Gray. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, 43:350-352.
16. Yoshikawa M et al. Biocative saponins and glycosides. II. *Senegae radix*. (2): Chemical structures, hypoglycemic activity, and ethanol absorption-inhibitory effect of *E*-senegasaponin C, *Z*-senagins II,III and IV. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 44:1305-1313.
17. Basch FP, Holinger P, Poncher HG. Physical and chemical properties of sputum. II. Influence of drugs, steam, carbon dioxide and oxygen. *American Journal of Disease of Childhood*, 1941, 52:1149-1171.
18. Blumenthal M et al., eds. *The Complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
19. Reynolds JEF, ed. *Martindale, the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, Pharmaceutical Press, 1996.
20. Boyd EM, Palmer ME. Effect of Quillaja, Senega, Grindelia, *Sanguinaria*, *Chionanthus* and *Dioscorea* upon the output of respiratory tract fluid. *Acta Pharmacologia Toxicologia*, 1946, 2:235-239.
21. Misawa M, Yanaura S. Continuous determination of tracheobronchial secretory activity in dogs. *Japanese Journal of Pharmacology*, 1980,30:221-229.
22. Yamahara J et al. Biological active principles of the crude drugs. II. Antiulcerogenic and anti-inflammatory actions of the crude drugs containing saponin. *Yakugaku Zasshi*, 1975, 95:1179-1182.
23. Yamahara J et al. Effects of crude drugs on congestive edema. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1979, 27:1464-1468.
24. Masuda H et al. Intraperitoneal administration of *Senegae Radix* extract and its main component, senegin-II, affects lipid metabolism in normal and hyperlipidemic mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1996, 19:315-317.
25. Kato M et al. Hypoglycemic effect of the rhizomes of *Polygala senega* in normal and diabetic mice and its main component, the triterpenoid glycoside senegin-II. *Planta medica*, 1996, 62:440-443.
26. Yokohama H et al. Effects of total saponins extracted from several crude drugs on rat adrenocortical hormone secretion. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102:555-559.
27. Boyd EM. Expectorants and respiratory tract fluid. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1954, 6:6:521-542.
28. *ESCAP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 3. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
29. Hostettman K, Marston A. *Saponins*. Cambridge, Cambridge University Press, 1995.
30. Newall CA, Anderson LA, Philipson JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*. London, Pharmaceutical Press, 1996.
31. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation Research*, 1982, 97:81-102.
32. Goto M et al. Uterus-contracting ingredients in plants. *Takeda Kenkyusho Nempo*, 1957, 16:21.
33. Briggs CJ. Senega snakeroot—a traditional Canadian herbal medicine. *Canadian Pharmaceutical Journal*, 1988, 121:199-201.

34. Wichtl M. Senegawurzel. In: Wichtl M, ed. *Teedrogen. Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage. 2. Auflage.* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989.
35. Bradley PR, ed. *British herbal compendium.* Vol. 1. Bournemouth, British Herbal Medicine Association, 1992.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Fructus Serenoae Repentis

Definizione

Fructus Serenoae Repentis consiste nei frutti maturi essiccati di *Serenoa repens* (Bartr.) Small. (Arecaceae) (1-3).

Sinonimi

Brahea serrulata (Michx.) H. Wendl., *Chamaerops serrulata* Michx., *Corypha repens* Bartr., *Sabal serrulata* (Michx.) Nichols, *Sabal serrulata* (Michx.) Nuttall. ex Schult., *Serenoa serrulata* Hook. f., *Serenoa serrulata* Roem. et Schult., *Serenoa serrulatum* (Michx.) Benth et Hook., *Serenoa serrulata* Schult. (1, 3-5)

Alcuni nomi comuni

American dwarf pal tree, dwarf palm tree, dwarf palmetto, fan palm, sabal, sabal fructus, Sägepalmenfrüchte, saw palmetto, saw palmetto berries, serenoa (1, 2, 5, 6).

Areale di diffusione

Specie indigena del Sud-Est degli Stati Uniti d'America, dalla Carolina del Sud alla Florida (2, 6).

Descrizione

Bassa palma spinosa, che cresce sui suoli sabbiosi, con un caratteristico rizoma strisciante una estremità del quale si alza a breve distanza dal suolo, circondata da una densa corona di foglie a margine seghettato. Piccioli sottili e spinosi sui margini; lembo a forma di ventaglio, con divisioni palmate che sono leggermente fide in cima. Infiorescenza densamente tomentosa e più corta delle foglie. Frutto una bacca monosperma (6).

Parte utilizzata: frutti maturi essiccati

Aspetto generale

Bacca derivante da ovario supero, ellissoidale, ovoidale o piuttosto globosa, lunga 1,5 – 3 cm e con il diametro di 1,0 – 1,5 cm; di colore da marrone scuro a nero, con una superficie liscia e scura, piuttosto oleosa al tatto, con poche grandi depressioni angolari o rilievi, dovute alla contrazione dello strato interno a causa dell'essiccamento; l'apice è contrassegnato dai resti dello stilo, la base dalla cicatrice del picciolo o dai suoi resti. L'epicarpo ed il mesocarpo carnosio formano assieme un sottile involucro coriaceo che racchiude l'endocarpo, consistente ma sottile; l'endo-

carpo esternamente è bruno-rossastro ed è piuttosto fibroso, così come la parte più interna del mesocarpo; lo strato più interno dell'endocarpo è liscio, e racchiude un seme ellissoidale od ovoidale, duro, piuttosto appiattito, anatropo, di color bruno-rossastro, contrassegnato sul lato del rafe da un'escrecenza arilliforme, e sul lato opposto vicino all'estremità dal micropilo, che forma una protuberanza insignificante; ha un grande endosperma di cellule parenchimatiche a parete spessa ed un embrione molto piccolo dalla parte del micropilo (2, 3, 6).

Proprietà organolettiche

Odore pronunciato, aromatico, fruttato; gusto dolciastro, aromatico, leggermente acre (6).

Esame microscopico

La parte carnosa del frutto è ricoperta da un'epidermide (epicarpo) di cellule piccole, a parete sottile. Gli strati più esterni della polpa (mesocarpo) sono costituiti da cellule la cui parete contiene sostanze bruno-giallastre o rosso-brunastre; gli strati più interni presentano singole cellule sparse contenenti sostanze brune; raramente ci sono sclereidi a lume ampio, grandi, a parete ispessita e punteggiata. Lo strato più interno del mesocarpo consiste quasi completamente di sclereidi di forma irregolare, a parete ispessita e punteggiata. Lo strato più esterno dei tegumenti del seme consiste di grandi cellule a parete ispessita; lo strato intermedio di cellule piccole a parete sottile; le cellule dello strato più interno sono piccole ed appiattite; il contenuto di tutte le cellule del tegumento seminale è marrone uniforme. Le cellule della parte esterna dell'endosperma sono allungate radialmente, a parete non liscia, quelle della parte più interna sono più grandi, a parete ispessita, non liscia e punteggiata. I fasci vascolari sono accompagnati da fibre che presentano macchie con formazioni silicee aderenti (3, 6).

Droga in polvere

Bruno-giallastra. Frammenti del mesocarpo, le cui cellule contengono sostanze amorfe di colore bruno-giallastro o rosso-brunastro; frammenti biancastri dell'endosperma, con pareti cellulari notevolmente ispessite e con grandi pori; raramente sclereidi, quasi incolori, di forma più o meno tabellare od irregolare, fino a 140 µm di lunghezza, con pareti spesse circa 15 µm, che mostrano numerosi pori semplici o ramificati (2, 6).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (2, 3, 6) e cromatografia su strato sottile (7).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (8)

Materiali organici estranei

Non più del 2% (2, 3).

Ceneri totali

Non più del 5% (3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1% (2, 3).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno dell'8% (2, 3).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (9). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (9) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (8) e sui residui dei pesticidi (10).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (8).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (8).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Analisi quantitativa tramite gas cromatografia degli acidi grassi sia liberi che sotto forma dei loro corrispondenti esteri etilici. Il contenuto totale in acidi grassi non è inferiore al 9,0% e il quantitativo dei singoli acidi grassi non è inferiore alle seguenti percentuali: 3,0% acido oleico, 2,0% laurico, 1,2% miristico, 1,1% palmitico, 0,4% linoleico, 0,2% cafoico, 0,2% caprilico, 0,2% caprico, 0,1% palmitoleico, 0,1% stearico e 0,1% linolenico (3).

Principali costituenti chimici

I principali componenti sono gli acidi grassi liberi e i loro corrispondenti esteri etilici, gli steroli e i lipidi. I principali acidi grassi comprendono gli acidi oleico, laurico, miristico, palmitico, linoleico, cafoico, caprilico, caprico, palmitoleico, stearico e linolenico (5, 11, 12). I principali steroli includono il β -sitosterolo, lo stigmasterolo e il daucosterolo (13). I lipidi consistono nei trigliceridi di acidi grassi. Le strutture di alcuni acidi grassi liberi sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento dei sintomi del basso tratto urinario (nicturia, poliuria, ritenzione urinaria) associati con l'ipertrofia prostatica benigna (IPB) agli stadi I e II secondo Alken (1, 4, 14-33) nei casi in cui la diagnosi di cancro alla prostata sia risultata negativa.

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Come diuretico e per il trattamento di prostata ipertrofica (2).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come afrodisiaco, sedativo e tonico nutriente e anche per il trattamento della bronchite, della cistite, della dismenorrea, del mal di gola e del raffreddore (5).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività spasmolitica

Le frazioni lipidica e saponificabile di *Fructus Serenoae Repentis* hanno ridotto *in vitro* le contrazioni indotte dalla norepinefrina nell'aorta di ratto (IC_{50} 0,53 e 0,50 mg/ml, rispettivamente) così come le contrazioni indotte dal cloruro di potassio nell'utero di ratto (EC_{50} 0,35 e 0,43mg/ml, rispettivamente) (34). Un estratto del frutto con etanolo al 90% ha ridotto le contrazioni indotte dal vanadato nell'utero di ratto (EC_{50} 11,41 $\mu\text{g/ml}$). Le contrazioni indotte dalla norepinefrina nel dotto deferente di ratto e le contrazioni indotte dal cloruro di potassio nell'ileo e nella muscolatura liscia della vescica di cavia sono state ridotte dall'aggiunta di un estratto del frutto con etanolo al 90% (0,33 e 0,15 mg/ml, rispettivamente) (35).

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto etanólico del frutto (5,0 g/kg di peso corporeo) ha inibito l'edema della zampa indotto dalla carragenina (36). L'applicazione esterna di un estratto del frutto con etanolo al 90% (500 µg) ha inibito del 42% l'edema indotto nell'orecchio del topo dall'olio di croton (37).

La somministrazione intragastrica ai ratti di un estratto del frutto con *n*-esano (10 ml/kg di peso corporeo) ha diminuito la permeabilità capillare indotta dall'istamina, dal composto 48/80 e dal destrano e anche l'edema generalizzato indotto dal destrano (38). Un estratto del frutto con anidride carbonica (condizioni supercritiche) ha inibito *in vitro* la cicloossigenasi e la 5-lipossigenasi (IC₅₀ 28,1 e 18,0 µg/ml, rispettivamente) (39). Un estratto lipido-sterolico del frutto ha inibito *in vitro* la produzione del leucotriene B₄ nei neutrofili polimorfonucleati umani stimolati con lo ionoforo del calcio A23187 (40). Un estratto etanólico del frutto ha inoltre soppresso *in vitro* nei leucociti peritoneali di ratto la sintesi del leucotriene B₄ stimolata dall'A23187 (IC₅₀ 8,3 µg/ml) e quella del trombossano B₂ (IC₅₀ 15,4 µg/ml) (37).

Attività immunostimolante

La somministrazione intraperitoneale ai topi di una frazione polisaccaridica isolata da un estratto acquoso del frutto (10 mg/kg di peso corporeo) ha esercitato un'attività immunostimolante valutata tramite il test della clearance del carbone colloidale (41). È stato osservato che il trattamento con la frazione polisaccaridica dell'estratto provoca un aumento della fagocitosi da parte dei leucociti polimorfonucleati umani (10 µg/ml) (41).

Effetti anti-gonadotropi

L'estratto del frutto con *n*-esano ha mostrato di esercitare *in vitro* un'attività antiandrogenica e antiestrogenica (42-47). Il legame del diidrotestosterone e del testosterone con i recettori citosolici degli androgeni nel prepuzio umano e in altri tessuti è risultata inibita rispettivamente del 40,9 e del 41,9 dopo il trattamento con l'estratto (42). In un altro studio, il legame del [³H]diidrotestosterone con i recettori citosolici e nucleari degli androgeni in colture di fibroblasti del prepuzio umano è stata inibita rispettivamente del 90% e del 70% dopo il trattamento con una frazione sterolica dell'estratto con *n*-esano (IC₅₀ 7,1 unità/ml) (43). Un estratto del frutto con *n*-esano ha specificatamente e competitivamente inibito il legame degli androgeni con i propri recettori citosolici nel tessuto prostatico di ratto (IC₅₀ 330,0-367,5 µg/ml) (44, 45). Tuttavia, in contrasto con questi dati, lo stesso estratto non ha inibito il legame del [³H]diidrotestosterone con i recettori degli androgeni in colture di fibroblasti del prepuzio umano (46). La somministrazione orale di un estratto con *n*-esano (160 mg al giorno) ha inibito il legame del 17β-estradiolo marcato con ³H con i recettori nucleari degli estrogeni in campioni di tessuto prostatico provenienti da pazienti con IPB. Il legame con i recettori citosolici e nucleari degli estrogeni e degli androgeni è stato determinato mediante analisi di saturazione e con un metodo immunoenzimatico (47). Gli effetti di un estratto del frutto con *n*-

esano sono stati valutati in due linee cellulari prostatiche umane, LNCaP e PC3, rispettivamente rispondenti e non rispondenti alla stimolazione con gli androgeni. L'estratto (100 µg/ml) ha indotto la proliferazione e la differenziazione delle cellule LNCaP, ma non delle cellule PC3, suggerendo che il recettore degli androgeni svolga un ruolo di mediazione degli effetti del frutto nelle cellule LNCaP (48). Nelle cellule PC3 cotrasfettate con i geni per il recettore naturale degli androgeni e con un reporter cloramfenicolo acetiltransferasi sotto il controllo di un elemento che risponde agli androgeni, l'estratto (25 µg/ml) ha inibito del 70% la trascrizione della cloramfenicolo acetiltransferasi indotta dagli androgeni (48).

Gli estratti del frutto con *n*-esano, etanolo al 90% e anidride carbonica in condizioni supercritiche hanno inibito *in vitro* l'attività della 5α-riduttasi (37, 43, 46, 49-53). Un estratto lipidosterolico del frutto (100 µg/ml) ha inibito del 50% l'attività della 5α-riduttasi nella prostata ventrale di ratto e ha ridotto del 90% la conversione del testosterone in diidrotestosterone nei fibroblasti di prepuzio umano. È risultata anche parzialmente inibita la conversione del diidrotestosterone in 5α-androstano-3α-17β-diolo tramite la 3α-chetosteroido ossidoriduttasi in colture di fibroblasti di prepuzio umano (43). Un estratto con *n*-esano del frutto ha inibito l'attività sia della 5α-riduttasi che della 17β-idrossisteroido deidrogenasi in colture di cellule epiteliali (IC₅₀ 60 e 40 µg/ml, rispettivamente) e di fibroblasti (IC₅₀ 30 e 200 µg/ml, rispettivamente) ottenute dalla prostata di pazienti con IPB (50). In un solo studio non è stato osservato alcun effetto di diversi estratti lipidosterolici del frutto sull'attività della 5α-riduttasi della prostata umana o sul legame del diidrotestosterone con i recettori degli androgeni della prostata di ratto a concentrazioni fino a 100 µg/ml (51). Le ragioni di questi risultati contrastanti non sono chiare e possono dipendere dalle differenti metodologie impiegate. Di recente, è stato scoperto che la 5α-riduttasi umana è distinta in due isoforme, tipo 1 e tipo 2; il finasteride, un inibitore della testosterone 5α-riduttasi, ha dimostrato di essere un inibitore selettivo dell'isoforma di tipo 2 (concentrazione inibente [K_i] 7,3 nmol/l). Inoltre, un estratto con *n*-esano del frutto è risultato essere un inibitore non competitivo dell'isoforma di tipo 1 (IC₅₀ 7,2 µg/ml) e anche un inibitore non competitivo di quella del tipo 2 (IC₅₀ 4,9 µg/ml) (52). Un estratto del frutto con etanolo al 90% ha mostrato di inibire in modo dose-dipendente l'attività della 5α-riduttasi nell'epitelio (29% di inibizione) e nello stroma (45% di inibizione) di tessuto prostatico di pazienti con IPB (52). Quando l'estratto è stato frazionato in sottofrazioni saponificabili, non saponificabili e idrofile, solo la sottofrazione saponificabile (consistente principalmente di acidi laurico, oleico, miristico e palmitico) è risultata attiva. Di questi acidi grassi, l'acido laurico ha dimostrato di essere il più attivo: ha inibito l'attività della 5α-riduttasi epiteliale e stromale del 51% e del 42%, rispettivamente. L'inibizione esercitata dall'acido laurico è stata non competitiva e dose-dipendente fino ad una concentrazione di 0,2 mmol/l. La frazione insaponificabile, consistente principalmente di fitosteroli, è risultata debolmente attiva, mentre le sottofrazioni idrofile, contenenti carboidrati, aminoacidi e polisaccaridi, non hanno mostrato alcuna attività (53). Un estratto in condizioni supercritiche del frutto ha inibito l'attività della 5α-riduttasi in omogenati di colture di fibroblasti di prepuzio umano (IC₅₀ 0,025 mg/ml) (46).

Un unico studio ha confrontato il metabolismo del testosterone in colture primarie di cellule epiteliali e di fibroblasti ottenute dalla prostata di pazienti con IPB e cancro alla prostata. In tutte le colture, l'androst-4-ene-3,12-dione, formato dall'ossidazione del testosterone ad opera della 17 β -idrossisteroide deidrogenasi, ha rappresentato l'80% di tutti i metaboliti recuperati. Un estratto del frutto con *n*-esano ha inibito la formazione dell'androst-4-ene-3,12-dione in entrambi i tipi di cellule, indicando che esso ha bloccato l'attività della 17 β -idrossisteroide deidrogenasi, a differenza del finasteride che è risultato inattivo (50).

È stato osservato un aumento nell'attività della 3 α -idrossisteroide-ossidoreduttasi (l'enzima che metabolizza il diidrotестosterone nella forma inattiva androstenediolo) nel tessuto prostatico di pazienti con BPH in seguito al trattamento con un estratto del frutto con *n*-esano (320 mg al giorno per 3 mesi). L'analisi della cinetica enzimatica ha mostrato che la V_{max} della 3-idrossisteroide-ossidoreduttasi era aumentata in modo significativo nello stroma prostatico dei pazienti trattati. Poiché la 3-idrossisteroide-ossidoreduttasi possiede anche una forte affinità di substrato per le prostaglandine, un'aumentata attività dell'enzima può anche aumentare il metabolismo di questi composti endogeni, spiegando di conseguenza la riduzione della congestione o dell'edema intraprostático da loro mediati (54).

La somministrazione intragastrica per 60-90 giorni di un estratto del frutto con *n*-esano a ratti castrati ha inibito l'aumento del peso totale della prostata indotto con estradiolo e con testosterone (55). La somministrazione intragastrica di un estratto con etanolo al 90% a ratti castrati (6 ml/kg di peso corporeo, alla settimana per 8 settimane) ha inibito l'aumento di peso della prostata ventrale, delle vescicole seminali e delle ghiandole di coagulazione indotto dal testosterone (37). La somministrazione intragastrica di un estratto del frutto con etanolo al 90% ha inibito la crescita della prostata stimolata sia dall'estradiolo che dal diidrotестosterone in topi nudi nei quali era stato trapiantato il tessuto prostatico di pazienti con IPB (56). Un estratto del frutto con *n*-esano (30 μ g/ml) ha inibito la proliferazione delle cellule prostatiche umane indotta dal fattore basico di crescita dei fibroblasti. Il lupenone, l'esacosanolo e una frazione non saponificata dell'estratto ha nettamente inibito la proliferazione delle cellule prostatiche umane indotta dal fattore basico di crescita dei fibroblasti, ma ha esercitato solo un minimo effetto sulla proliferazione delle cellule basali (57).

Effetti sui segnali di trasduzione

L'aggiunta di un estratto del frutto con *n*-esano (1-10 μ g/ml) a cellule ovariche di hamster cinese ha inibito completamente gli effetti della prolattina sulla conduttanza del potassio, sull'attività della proteina C chinasi e sulla concentrazione intracellulare del calcio. Questi risultati suggeriscono che l'estratto possa inibire la crescita prostatica indotta dalla prolattina tramite una interferenza esercitata sui segnali di trasduzione che coinvolgono il recettore della prolattina (58). Gli estratti lipidosterolici del frutto hanno inibito in modo non competitivo il legame del radioligando agli α_1 -adrenorecettori prostatici umani e la formazione di [3 H]inositolo fosfato indotta dall'agonista (59).

Farmacologia clinica

Studi clinici controllati contro placebo

Undici studi in doppio cieco e contro placebo hanno valutato gli effetti degli estratti lipidosterolici di *Fructus Serenoae Repentis* nel trattamento sintomatico della IPB di lieve fino a moderata gravità (26-33, 60-62). Il numero dei pazienti arruolati per ogni studio è variato da 22 a 205 e la dose dell'estratto è stata in genere di 160 mg due volte al giorno per 1-3 mesi. Tutti gli studi, tranne uno (61), hanno indicato che l'estratto è significativamente più efficace del placebo nel ridurre i sintomi della IPB di lieve-moderata gravità. In questo studio condotto su 70 pazienti e che era anche randomizzato, non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi che avevano ricevuto per 3 mesi una dose giornaliera di un estratto esanico del frutto (320 mg) o il placebo, sebbene sia stato osservato un miglioramento del flusso urinario e del volume residuo dopo lo svuotamento della vescica (61). Tuttavia, la maggior parte degli studi hanno mostrato un aumento del flusso urinario ed una diminuzione del volume residuo post-minzionale (26). In un altro studio randomizzato, 205 pazienti sono stati trattati giornalmente con 320 mg di estratto o con il placebo per 3 mesi. Lo studio ha concluso che l'estratto era superiore al placebo nel ridurre il punteggio totale dei sintomi (poliuria, nicturia, disuria, urgenza ed esitazione nella minzione) migliorando la qualità della vita e aumentando il volume urinario (62).

Uno studio è stato condotto su 176 pazienti con IPB che non avevano risposto al trattamento con il placebo in studi clinici precedenti. Dopo 30 giorni di trattamento con un estratto del frutto (160 mg, due volte al giorno), è stata osservata nel gruppo dei trattati una riduzione significativa della disuria, della poliuria e della nicturia in confronto con il gruppo placebo. I pazienti trattati con l'estratto hanno avuto in media un aumento significativamente maggiore del flusso urinario massimo (28.9%) rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (8.5%) e l'efficacia globale dell'estratto è stata valutata sia dai pazienti che dai medici superiore a quella del placebo (33).

Un altro studio in doppio cieco contro placebo ha valutato l'effetto di un estratto lipidosterolico nella riduzione dell'edema e della congestione della prostata in 18 pazienti con IPB. L'analisi istopatologica del tessuto prostatico enucleato proveniente da pazienti che avevano ricevuto l'estratto in fase preoperatoria (320 mg al giorno per 12 settimane) ha mostrato una significativa diminuzione dell'edema stromale e della congestione prostatica nei pazienti trattati in confronto con il gruppo placebo ($P \leq 0,05$) (63).

Studi clinici controllati

In uno studio clinico controllato, 25 pazienti maschi con i sintomi dell'ostruzione urinaria sono stati randomizzati in due gruppi: 15 pazienti non hanno ricevuto alcun trattamento, mentre 10 sono stati trattati con un estratto con *n*-esano di *Fructus Serenoae Repentis* (320 mg di estratto al giorno). Dopo 3 mesi, sono stati prelevati campioni prostatici tramite prostatectomia sovrapubica, i

quali sono stati sezionati in tre regioni (periuretrale, subcapsulare e intermedia). In ciascuna regione, la concentrazione del testosterone, del diidrotestosterone e del fattore di crescita epidermale è stata misurata tramite un metodo radioimmunologico. Nei pazienti trattati con l'estratto, sono stati osservati nella regione periuretrale una significativa riduzione ($P<0,001$) della concentrazione del diidrotestosterone (50%) e del fattore di crescita epidermale (50%) e un significativo aumento ($P<0,001$) dei livelli del testosterone (125%) (46).

Studi clinici non controllati

Numerosi studi clinici non controllati condotti su pazienti con IPB hanno riportato miglioramenti sia soggettivi che oggettivi delle variabili dopo il trattamento con estratti lipidosterolici del frutto (15-28). Lo studio più ampio, condotto su 1334 pazienti trattati giornalmente per 6 mesi con 320 mg di un estratto lipidosterolico del frutto, ha mostrato un miglioramento del volume residuo post-minzionale (diminuzione del 50%), della nicturia (diminuzione del 54%) e della poliuria (diminuzione del 37%) (16). I risultati di uno studio osservazionale multicentrico, in cui 435 pazienti con IPB sono stati trattati con un estratto lipidosterolico del frutto (320 mg al giorno per 3 anni), hanno mostrato un costante miglioramento della minzione. Il miglioramento è consistito in una netta diminuzione dei sintomi e del volume residuo post-minzionale (diminuzione del 50%) e nell'aumento del livello del flusso urinario massimo (circa 25%) (17). Un altro studio multicentrico ha analizzato gli effetti di un estratto lipidosterolico del frutto (160 mg due volte al giorno per 3 mesi) in 305 pazienti con IPB di lieve e moderata gravità. Dopo il trattamento, sono stati osservati aumenti dei livelli massimi e medi del flusso urinario (del 25% e del 27%, rispettivamente) e un miglioramento del 35% nel punteggio medio dell'International Prostate Symptom Score (18). Anche altri studi hanno registrato miglioramenti nei sintomi e nelle misurazioni oggettive della gravità della malattia dopo 1-6 mesi di trattamento con un estratto lipidosterolico del frutto (320 mg al giorno (19-28). In genere, gli studi che prevedevano valutazioni periodiche durante il periodo di trattamento hanno dimostrato che i miglioramenti sia soggettivi che oggettivi delle variabili progrediscono con il tempo (17, 24-27).

Studi di confronto

Un estratto con *n*-esano di *Fructus Serenoae Repentis*, la finasteride e gli antagonisti del recettore α_1 hanno dimostrato in studi di confronto di essere clinicamente efficaci nel trattamento della IPB (16, 65-69). Un ampio studio clinico internazionale, randomizzato e in doppio cieco, ha confrontato l'efficacia dell'estratto (320 mg al giorno) con quella del finasteride (5 mg al giorno) nel trattamento di 1098 pazienti con IPB di lieve-moderata gravità. Dopo 6 mesi di terapia, il punteggio medio dell'International Prostate Symptom Score è risultato diminuito del 37% rispetto al valore basale nei pazienti trattati con l'estratto in confronto con una diminuzione del 39% nei pazienti che avevano ricevuto il finasteride. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i gruppi

di trattamento nel punteggio di autovalutazione da parte dei pazienti del miglioramento della qualità della vita e nel punteggio relativo ai sintomi oggettivi assunti come end-point primario. Entrambi i trattamenti hanno provocato l'aumento del flusso urinario massimo e la riduzione del volume della prostata. Il flusso urinario massimo è aumentato da 10,6 ml/s a 13,3 ml/s nei pazienti trattati con l'estratto e da 10,8 ml/s a 14,0 ml/s in quelli che avevano ricevuto il finasteride. I livelli sierici dell'antigene specifico della prostata sono risultati ridotti del 41% a seguito del trattamento con finasteride, ma sono rimasti invariati nei pazienti trattati con l'estratto (16).

Altri studi di minori dimensioni, più brevi, randomizzati e in doppio cieco, condotti su popolazioni di 41-63 pazienti, hanno confrontato l'efficacia dell'estratto del frutto (320 mg al giorno) con quella degli antagonisti del recettore α_1 alfuzosin e prazosin (68, 69). In uno studio comparativo di 3 settimane con alfuzosin, il punteggio totale medio dei sintomi calcolato usando la scala di Bovarsky è migliorato del 27% e del 39% nei pazienti trattati rispettivamente con l'estratto e con l'alfuzosin. Nonostante il miglioramento del flusso urinario massimo sia risultato maggiore nel gruppo che ha ricevuto l'alfuzosin, nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i due trattamenti (68). In uno studio randomizzato di 12 settimane che ha confrontato l'efficacia di un estratto del frutto (in 20 pazienti) e del prazosin (in 21 pazienti), il miglioramento della poliuria, del flusso urinario medio e del volume residuo post-minzionale sono risultati simili in entrambi i gruppi, ma nessuna analisi statistica dei dati è stata fornita dagli sperimentatori (67). Ulteriori studi di lunga durata, ampi, ben progettati e randomizzati risultano necessari per confrontare adeguatamente l'efficacia clinica di *Fructus Serenoae Repentis* e degli antagonisti del recettore α_1 .

Quattro rassegne degli studi clinici controllati e randomizzati hanno indicato che gli estratti lipidosterolici del frutto migliorano i sintomi del tratto urinario e i livelli il flusso urinario in pazienti maschi con IPB di lieve fino a moderata gravità (14, 68-70).

Farmacocinetica

La farmacocinetica di *Fructus Serenoae Repentis* è stata oggetto di indagine in uno studio di bioequivalenza che ha confrontato una nuova formulazione in capsule (320 mg/capsula) con una preparazione di riferimento (160 mg/capsula). Le concentrazioni dei componenti dell'estratto sono state misurate in campioni di plasma provenienti da 12 soggetti maschi sani a digiuno (età media 24 anni) dopo la somministrazione orale di 320 mg di estratto (o una sola capsula di 320 mg o 2 capsule di 160 mg) (71). La metodologia adottata per questo studio è tuttavia discutibile.

La distribuzione tissutale è stata misurata nei ratti dopo la somministrazione intragastrica di un estratto lipidosterolico addizionato di acido oleico, acido laurico o β -sitosterolo radiomarcato. Questa indagine ha dimostrato che l'assorbimento dell'estratto è molto più elevato nella prostata che nel fegato o nei tessuti genitourinari (72).

Tossicità

Gli studi clinici hanno mostrato che gli estratti di *Fructus Serenoae Repentis* sono molto ben tollerati nell'uomo (16, 69). Effetti collaterali gastrointestinali di secondaria importanza sono stati riportati nella maggior parte degli studi clinici, ma i risultati dei tests ematochimici standard sono risultati sempre normali (69).

Controindicazioni

A causa del suo effetto sul metabolismo degli androgeni e degli estrogeni, l'uso di *Fructus Serenoae repentis* è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento e nei bambini sotto i 12 anni.

Avvertenze

Fructus Serenoae Repentis allevia i sintomi associati alla ipertrofia prostatica benigna, ma non ha effetto sul volume della prostata. Se i sintomi peggiorano o non migliorano o in caso di sangue nelle urine oppure di ritenzione urinaria acuta, è necessario rivolgersi al medico (1).

Precauzioni

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico che giustifichi l'uso di *Fructus Serenoae Repens* durante la gravidanza.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico che giustifichi l'uso di *Fructus Serenoae Repens* durante la gravidanza.

Allattamento

Vedi Controindicazioni. Non esiste un razionale terapeutico che giustifichi l'uso di *Fructus Serenoae Repens* durante l'allattamento.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, né sulla carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità.

Reazioni avverse

Studi clinici sia a breve che a lungo termine hanno mostrato che gli estratti di *Fructus Serenoae Repentis* sono molto ben tollerati. Sono stati descritti nausea occasionale, diarrea ed altri disturbi gastrointestinali di secondaria importanza (18).

Forme di dosaggio

La droga grezza, gli estratti lipidosterolici (estratti con *n*-esano, etanolo al 90% o anidride carbonica in condizioni supercritiche standardizzati in modo da contenere il 70%-95% di acidi grassi liberi e dei loro corrispondenti etilesteri) e le relative formulazioni. Conservare in contenitore ermeticamente chiuso e in luogo fresco ed asciutto.

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 1-2 grammi di droga grezza o 320 mg (come dose singola o 160 mg due volte al giorno) di un estratto lipidosterolico (estratti con *n*-esano, etanolo al 90% o anidride carbonica in condizioni supercritiche) standardizzato in modo da contenere il 70%-95% di acidi grassi liberi e dei loro corrispondenti etilesteri) o preparazioni equivalenti (16-33, 60-62).

Bibliografia

1. Blumentahl M et al. Eds. *The complete German Commission E monographs*, Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
2. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
3. *The United States pharmacopoeia 24: national formulary 19*. Rockville, MD, United States Pharmacopoeial Convention, 1999.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, January 20, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Gathercoal EN, Wirth EH. *Pharmacognosy*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1936.
7. Hänsel R, Rimpler H, Schoepfliin G. Thin-layer chromatography of *Sabal* (saw palmetto) fruits. *Planta Medica*, 1964, 12:169-172.
8. **Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
9. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
10. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*. Geneva, World Health Organization, 1989.
11. De Swaef SI, Vlietinck AJ. Simultaneous quantitation of lauric acid and ethyl laureate in *Sabal serrulata* by capillary gas chromatography and derivatisation with trimethyl sulphonium hydroxide, *Journal of Chromatography*, 1996, 719:479-482.
12. Wajda-Dubois JP et al. Comparative study on the lipid fraction of pulp and seeds of *Serenoa repens* (Palmaceae). *Oligineaux Corps Gras Lipides*, 1996, 3:136-139.
13. Hänsel R et al. Eine Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Sabalfrüchte. *Planta Medica*, 1964, 12:136-139.
14. Wilt TJ et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia. A systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280:1604-1609.
15. Vahlensieck W et al. Benigne Prostatahyperplasie-Behandlung mit Sabalfrüchteextrakt. *Fortschritte der Medizin*, 1993, 111:323-326.

16. Carraro JC et al. Comparison of phytotherapy (Permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate*, 1996, 29:231-240.
17. Bach D, Ebeling L. Long-term treatment of benign prostatic hyperplasia—results of a prospective 3-year multicenter study using *Sabal* extract IDS 89. *Phytomedicine*, 1996, 3:105-111.
18. Braeckman J. The extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicenter open study. *Current Therapeutic Research*, 1994, 55:776-786.
19. Schneider HJ, Uysal A. Internationaler Prostata-Symptomenscore (I-PSS) im klinischen Alltag. *Urologie* [B], 1994, 34:443-447.
20. Braekman J et al. Efficacy and safety of the extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: therapeutic equivalence between twice and once daily dosage forms. *Phytotherapy research*, 1997, 11:558-563.
21. Dearkhshani P et al. Beeinflussung des Internationalen Prostata-Symptomenscore unter der Therapie mit Sägepalmenfrüchteextrakt bei täglicher Einmalgabe. *Urologie* [B], 1997, 37:384-391.
22. Ziegler H, Hölscher U. Wirksamkeit des Spezialextraktes WS 1473 aus Sägepalmenfrüchteextrakt bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie im Stadium I-II nach Alken—offene Multicenter-Studie. *Jatros Uro*, 1998, 14:34-43.
23. Redecker KD, Funk P. *Sabal*-Extrakt WS 1473 bei benigner Prostatahyperplasie. *Extracta Urologica*, 1998, 21:23-25.
24. Hanuš M, Matoušková M. Alternativní léčba BPH —Permixon (Capistan). *Rozhledy Chirurgia*, 1993, 72:75-79.
25. Romics I et al. Experience in treating benign prostatic hypertrophy with *Sabal serrulata* for one year. *Journal of International Urology and Nephrology*, 1993, 25:565-569.
26. Boccafoschi C, Annoacia S. Confronto fra estratto di *Serenoa repens* e placebo mediante prova clinica controllata in pazienti con adenomatosi prostatica. *Urologia*, 1983, 50:1-14.
27. Champault G et al. A double-blind trial of an extract of the plant *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1984, 18:461-462.
28. Cukier C et al. *Serenoa repens* extract vs placebo. *Comptes rendus de therapeutiques et de Pharmacologie clinique*, 1985, 4:15-21.
29. Descotes JL et al. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon® in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clinical Drug Investigations*, 1995, 9:291-297.
30. Emili E et al. Clinical results on a new drug in the treatment of benign prostatic hyperplasia (Permixon). *Urologia*, 1983, 50:1042-1049.
31. Tasca A et al. Treatment of obstruction in prostatic adenoma using an extract of *Serenoa repens*. Double-blind clinical test vs placebo. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 1985, 37:87-91.
32. Mandressi A et al. Treatment of uncomplicated benign prostatic hypertrophy (BPH) by an extract of *Serenoa repens*: clinical results. *Journal of Endocrinology Investigations*, 1987, 10 (Suppl. 2):49.
33. Descotes JL et al. Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of Permixon in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clinical Drug Investigations*, 1995, 9:291-297.
34. Gutierrez M et al. Mechanism involved in the spasmolytic effect of extracts from *Sabal serrulata* fruit on smooth muscle. *General Pharmacology*, 1996, 27:171-176.

35. Odenthal KP, Rauwald HW. Lipophilic extract from *Sabal serrulata* inhibits contractions in smooth muscle tissue. *Aktuelle Urologie*, 1996, 27:152-157.
36. Hiermann A. About the contents of *Sabal* fruits and their anti-inflammatory effect. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 1989, 322:111-114.
37. Koch E. Pharmakologie und Wirkmechanismen von Extrakten aus Sabalfrüchten (*Sabal fructus*), Brennesselwurzeln (*Urticae radix*) und Kürbissamen (*Curcubitaee peponis semen*) bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*. Darmstadt, Steinkopff, 1995:57-79.
38. Tarayre JP et al. Anti-edematous action of a hexane extract from *Serenoa repens* Bartr. *Drupes. Annales pharmaceutiques françaises*, 1983, 41:559-570.
39. Breu W et al. Antiphlogistische Wirkung eines mit hyperkritischem Kohlendioxid gewonnenen Sabalfrucht-Extraktes. *Arzneimittel-Forschung*, 1992, 42:547-551.
40. Paubert-Braquet M et al. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1997, 57:299-304.
41. Wagner H. Immunstimulierend wirkende Polysaccharide (Heteroglykane) aus höheren Pflanzen. *Arzneimittel-Forschung*, 1985, 35:1069-1075.
42. El-Sheikh MM, Dakkak M, Saddique A. The effect of (Permixon®) on androgen receptors. *Acta Obstetrics and Gynecology of Scandinavia*, 1988, 67:397-399.
43. Sultan C et al. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of „*Serenoa repens* B” in human foreskin fibroblasts. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1984, 20:515-519.
44. Briley M, Carilla E, Fauran F. Permixon, a new treatment for benign prostatic hyperplasia, acts directly at the cytosolic androgen receptor in rat prostate. *British Journal of Pharmacology*, 1983, 79:327.
45. Carilla E et al. Binding of Permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia, to the cytosolic androgen receptor in rat prostate. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1984, 20:521-523.
46. Hagenlocher M et al. Specific inhibition of 5 α -reductase by a new extract of *Sabal serrulata*. *Aktuelle Urologie*, 1993, 24:146-149.
47. Di Silverio F et al. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *European Urology*, 1992, 21:309-314.
48. Ravenna L et al. Effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) on human prostatic cell lines. *Prostate*, 1996, 29:219-230.
49. Niederprüm HJ et al. Testosterone 5 α -reductase inhibition by free fatty acids from *Sabal serrulata* fruits. *Phytomedicine*, 1994, 1:127-133.
50. Delos S et al. Testosterone metabolism in primary cultures of human prostate epithelial cells and fibroblasts. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1995, 55:375-383.
51. Rhodes L et al. Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 α -reductase inhibitor and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 α -reductase inhibition. *Prostate*, 1993, 22:43-51.
52. Lehle C et al. Human prostatic steroid 5 α -reductase isoforms, a comparative study of selective inhibitors. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1995, 54:273-279.
53. Weisser H et al. Effects of *Sabal serrulata* extract IDS 89 and its subfractions on 5 α -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1996, 28:300-306.

54. Weisser H et al. Enzyme activities in tissue of human benign prostatic hyperplasia (BPH) after three months of treatment with *Sabal serrulata* extract IDS 89 (Strogen) or placebo. *European Urology*, 1997, 31:97-101.
55. Paubert-Beaquet M et al. Effect of *Serenoa repens* extract (Permixon®) on estradiol/testosterone-induced experimental prostate enlargement in the rat. *Pharmacological Research*, 1996, 34:171-179.
56. Otto U et al. Transplantation of human benign hyperplastic prostate tissue into nude mice: first results of systemic therapy. *Urologie Internationale*, 1992, 48:167-170.
57. Paubert-Braquet M et al. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *European Urology*, 1998, 22:340-347.
58. Vacher P et al. The lipidosterolic extract from *Serenoa repens* interferes with prolactin receptor signal transduction. *Journal of Biomedical Sciences*, 1995, 2:357-365.
59. Goepel M et al. Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human α_1 -adrenoceptors in vitro. *Prostate*, 1999, 38:208-215.
60. Gabric V, Miskic H. Behandlung des benignen Prostataadenoms und der chronischen Prostatitis. *Therapiewoche*, 1987, 37:1775-1788.
61. Reese-Smith H et al. The value of Permixon® in benign prostatic hypertrophy. *British Journal of Urology*, 1986, 58:36-40.
62. Braeckman J et al. A double-blind, placebo-controlled study of the plant extract *Serenoa repens* in the treatment of benign hyperplasia of the prostate. *European Journal of Clinical Research*, 1997, 9:247-259.
63. Helpap B et al. Morphology of benign prostatic hyperplasia after treatment with sabal extract IDS 89 or placebo. *Journal of Urology and Pathology*, 1995, 3:175-182.
64. Di Silverio F et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon®) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, 1998, 37:77-83.
65. Anderson JT. α_1 -Blockers vs 5 α -reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia: a comparative review. *Drugs and Aging*, 1995, 6:388-396.
66. Grasso M et al. Comparative effects of alfuzosin versus *Serenoa repens* in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Archivos Espanoles de Urologia*, 1995, 48:97-103.
67. Adiazola Semino M et al. Tratamiento sintomatico de la hipertrofia benigna de prostata. Estudio comparativo entre Prazosin y *Serenoa repens*. *Archivos Espanoles de Urologia*, 1992, 45:211-213.
68. Bombardelli E, Morazzoni P. *Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small. *Fitoterapia*, 1997, 68:99-113.
69. Lowe FC et al. Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate*, 1998, 37:187-193.
70. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (Permixon®). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs and Aging*, 1996, 9:379-395.
71. De Bernardi di Valserra M, Tripodi AS, Contos S. *Serenoa repens* capsules: a bioequivalence study. *Acta Toxicologia Therapeutica*, 1994, 15:21-39.
72. Bernard P, Cousse H, chevalier G. Distribution of radioactivity in rats after oral administration of lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) supplemented with [1-¹⁴C] oleic acid or [4-¹⁴C] beta-sitosterol. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 1997, 22:73-83. (Permixon®)

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Fructus Silybi Mariae

Definizione

Fructus Silybi Mariae consiste nei frutti maturi essiccati e liberati dal pappo di *Silybum marianum* (L.) Gaertn., Asteraceae (1, 2).

Sinonimi

Carduus marianus L., *Carthamus maculatum* Lam., *Cirsium maculatum* Scop., *Mariana mariana* (L.) Hill., *Silybum maculatum* Moench. (3, 4). Le Asteraceae sono note anche come Compositae.

Alcuni nomi comuni

Akùb, Artichnat sauvage, blessed thistle, bull thistle, cardo blanco, cardo de burro, cardo mariano, carduo mariano, chardon argente, chardon-marie, épine blanche, Frauendistelfrüchte, fructus cardui mariae, fruit de chardon marie, holy thistle, kharshat barri, khorfeish, kocakavkas, kuub, Lady's milk, Lady's thistle, lait de Notre Dame, marian thistle, máriatövis-termés, mariazami, Marien-distel, Mariendistelfrüchte, Marienkörner, maritighal, mild marian thistle, milk thistle, pternix, shawkeddiman, Silberdistil, silybe, silybon, silybum, St Mary's thistle, thistle, thistle of the Blessed Virgin, true thistle, variegated marian thistle (3-7).

Areale di diffusione

Specie endigena del Nord Africa, Asia Minore, Europa meridionale, Federazione Russa meridionale; naturalizzata in Nord e Sud America, Australia, Cina ed Europa centrale (3, 4).

Descrizione

Erba annuale o biennale, fusto alto da 20 a 150 cm, verde, glabro o leggermente ragnateloso-pubescente. Foglie alterne, grandi, verde-lucido, venate o variegata di bianco, glabre con margini fortemente spinosi, foglie basali (lunghe 25-50 cm, larghe 12-25 cm) caulinari pinnatifide. Infiorescenza grande, composta di piccoli fiori tubulosi purpureo-rossi, ermafroditi, riuniti in un capolino (di 2,5 – 4,0 cm di diametro), portato da un ricettacolo con brattee esterne spinose. Infruttescenze di 6-7 mm di lunghezza, composte da 6-8 acheni a tegumento duro con un pappo bianco setoso (15-20 mm di diametro) all'apice. $2n = 34$ (3, 7-12).

Parte utilizzata: frutti maturi essiccati e liberati dal pappo

Aspetto generale

Obliquamente ovali con i resti della corona del fiore all'apice; lunghi 6-7 mm, larghi fino a 3 mm, spessore 1,5 mm. Tegumento nero-brunastro lucido o bruno-grigiastro opaco, con macchioline scure o bianco-grigiastre. All'apice c'è un anello sporgente, rigonfio, di consistenza cartilaginea, giallastro, ed alla base, lateralmente, un ilo solcato. La droga è priva del pappo argenteo. Le varietà sono bianco, grigio e nero (2, 4).

Proprietà organolettiche

Odore scarsamente percepibile; sapore oleoso, amaro (2-4).

Esame microscopico

L'epidermide del pericarpo consiste di uno strato di cellule a palizzata incolori (di circa 75 μm di lunghezza ed 8 μm di larghezza), con parete esterna fortemente ispessita, che riduce il lume ad una fessura; lo strato subepidermico è costituito da cellule parenchimatiche incolori ed a parete sottile, o da gruppi di cellule parenchimatiche alternate con un numero variabile di cellule pigmentate; lo strato più interno è per lo più collassato e contiene cristalli di ossalato di calcio a forma di sigaro o di prismi monoclinali. L'epidermide del tegumento seminale è costituita da cellule allungate simili ad un palizzata (circa 150 μm di lunghezza), grandi, di color giallo limone, con pareti striate e lume stretto che si allarga appena alla fine; gli strati subepidermici hanno cellule lignificate e punteggiate (2, 4).

Droga in polvere

Giallo-brunastro. Frammenti di cellule epidermiche incolori e simili ad un palizzata dalla parete del frutto, con aderente uno strato pigmentato; cellule epidermiche lunghe circa 75 μm e larghe circa 8 μm ; cristalli di ossalato di calcio a forma di sigaro o di prismi monoclinali; frammenti delle cellule del tegumento seminale simili ad un palizzata e di color giallo limone, di circa 150 μm di lunghezza; frammenti dell'embrione con cellule a parete sottile, piccole druse e sostanze lipofile (2).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (2, 4) e cromatografia su strato sottile per la presenza di markers (taxifolina, silibina, silidianina e silicristina) (2, 13).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (14)

Materiali organici estranei

Non più del 2% (1, 2)

Ceneri totali

Non più dell'8% (1, 2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 10% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più dell'8% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (15). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (15) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (14) e sui residui dei pesticidi (16).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (14).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

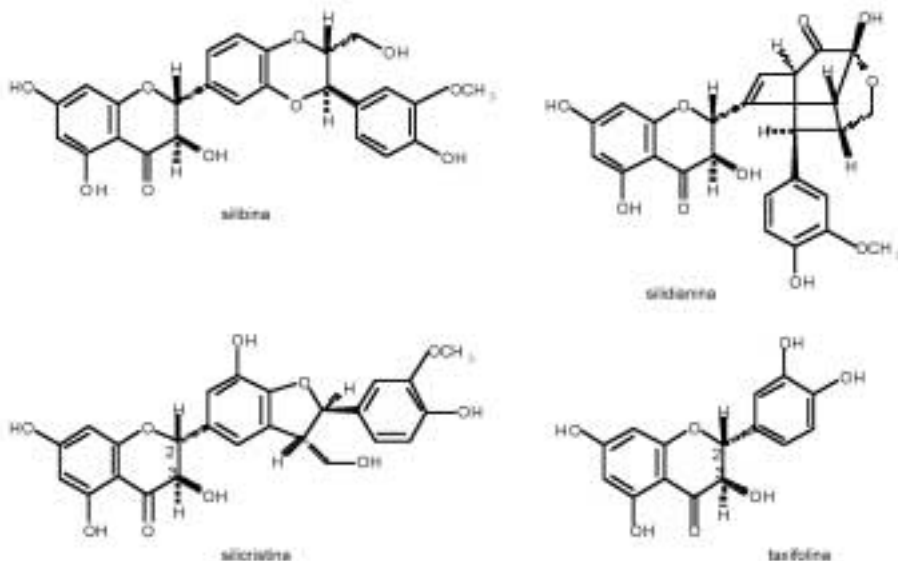
Saggi chimici

Contiene non meno dell'1,5% di silimarina, calcolata come silibina e analizzata tramite cromatografia liquida ad alta risoluzione (2). Sono disponibili anche altri metodi di cromatografia liquida ad alta risoluzione (3, 17, 18).

Principali costituenti chimici

I principali componenti attivi sono dei flavonolignani (1,5-3,0%), noti collettivamente come silimarina. I principali componenti del complesso silimarina sono i quattro isomeri silibina e isosilibina (una miscela 1:1 di diastereoisome-

ri), silicristina e silidianina. Altri flavonolignani identificati sono la 2,3-deidrosilibina e la 2,3-deidrosilicristina. La taxifolina, un 2,3-diidroflavonolo che può essere considerato l'analogo flavonolico dei composti tipo silimarina, è un altro marcatore principale per il *Fructus Sylibi Mariae* (3, 4, 6-8, 19, 20). Le strutture dei principali componenti tipo silimarina e della taxifolina sono mostrate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento di supporto delle epatiti acute e croniche e delle cirrosi indotte da alcool, farmaci o tossine (21-34).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Trattamento dei disturbi dispeptici e dei calcoli biliari (7, 35).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'amenorrea, della stitichezza, del diabete, della febbre da fieno, delle emorragie uterine e delle vene varicose (6).

Farmacologia

La maggior parte degli studi biochimici e farmacologici sono stati condotti usando una preparazione di silimarina standardizzata o il suo principale componente, la silibina.

Farmacologia sperimentale

Attività antiossidante

La silimarina e la silibina esercitano *in vitro* un'attività antiossidante: entrambe le sostanze reagiscono con radicali liberi di ossigeno, come gli anioni idrossilici, i radicali fenossilici e l'acido ipocloroso, in vari sistemi, quali le piastrine umane, i fibroblasti umani, i mitocondri e i microsomi del fegato di ratto, che usano radicali liberi inorganici generati enzimaticamente e non enzimaticamente (36-42). La produzione di radicali dell'anione superossido e dell'ossido nitrico è stata inibita dopo il trattamento con silibina (IC_{50} 80 μ mol/l) di cellule di Kupffer isolate di ratto (43). Sia la silimarina che la silibina hanno inibito la perossidazione lipidica indotta dai radicali liberi in preparazioni microsomiali e mitocondriali di globuli rossi del sangue umano provocando la stabilizzazione della struttura della membrana cellulare (36, 44-52). L'inibizione della fosfodiesterasi AMP ciclico-dipendente da parte della silibina, della silidianina e della silicristina è stata dimostrata *in vitro*. Poiché è noto che l'AMP ciclico stabilizza le membrane lisosomiali, è stato suggerito che un aumento della concentrazione di questo nucleoside costituisca il meccanismo dell'effetto indotto dalla silimarina e di, conseguenza, anche della sua attività antiinfiammatoria (53). La silibina inibisce *in vitro* anche la sintesi fosfolipidica e la rottura delle membrane nel fegato di ratto e corregge le alterazioni del metabolismo fosfolipidico nei ratti trattati con etanolo (54). Sia la silimarina che la silibina vengono incorporate nell'interfaccia idrofobica-idrofila del doppio strato della membrana microsomiale di ratto e ne alterano la struttura influenzando l'impaccamento delle catene aciliche (47).

Attività antiepatotossica

La silimarina e la silibina hanno inibito *in vitro* l'epatotossicità indotta da paracetamolo (acetaminofene), amitriptilina, tetracloruro di carbonio, etanolo, eritromicina estolato, galattosamina, nortriptilina e *tert*-butil idroperossido in epatociti di ratto (55-58). La silibina ha ridotto il danno ischemico in cellule epatiche non parenchimali e ha migliorato la funzione post-ischemica nel fegato di maiale (59). La tossicità indotta dall'alcool allilico e la perossidazione lipidica e perdita di glutathione associate sono state sopresse dopo il trattamento di epatociti isolati di ratto con silimarina e silibina a concentrazioni di 0,1 e 1,0 mmol/l, rispettivamente (60).

La silibina ha stimolato la biosintesi macromolecolare *in vitro* e *in vivo* (61-64). Ha inoltre aumentato del 20% la velocità di sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato di ratto, nelle colture di epatociti e nei nuclei di fegato isolati tramite l'attivazione della RNA polimerasi I dipendente dal DNA (63). La silibina si lega alla subunità regolatrice della RNA polimerasi I dipendente dal DNA in prossimità del sito di legame degli estrogeni, agendo quindi come un effettore steroideo naturale, attivando l'enzima e aumentando la velocità della sintesi del RNA ribosomiale (64). La silibina non ha esercitato alcun effetto sulla trascrizione dell'RNA polimerasi II o III. L'aumento della sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato stimola la formazione di ribosomi maturi e quindi la biosintesi delle proteine (63). Inoltre, è stato

osservato un aumento della sintesi del DNA nel fegato di ratti parzialmente epatetomizzati trattati con silibina (27 mg/kg di peso corporeo) (65).

La somministrazione intragastrica ed intraperitoneale di silimarina (15-800 mg/kg di peso corporeo) ai cani, topi e ratti ha prevenuto il danno epatico indotto dal tetracloruro di carbonio (46, 66-68). Questo effetto della silimarina è stato attribuito alla sua attività antiossidante, alla diminuzione dell'attività metabolica del tetracloruro di carbonio e alla stabilizzazione delle membrane degli epatociti (46, 66, 67, 69). La somministrazione intragastrica di silimarina (50 mg/kg di peso corporeo) ha migliorato il metabolismo e la distribuzione tissutale dell'aspirina nei ratti con intossicazione epatica provocata dal tetracloruro di carbonio (70). La somministrazione intraperitoneale della silimarina o della silibina ha marcatamente inibito il danno epatico indotto dal paracetamolo (acetaminofene), dalle tossine di *Amanita phalloides* (p.e., falloidina e α -amanitina), dall'etanolo, dalla galattosamina, dall'alotano, da idrocarburi aromatici policiclici, da metalli rari (p.e., cerio, praseodimio e lantanio) e dal tallio in vari modelli di roditori (50, 71-81). Inoltre, la somministrazione endovenosa del sale sodico dell'emisuccinato di silibina (50 mg/kg di peso corporeo) a cani a cui erano state somministrate dosi subletali di *Amanita phalloides* (85 mg/kg di peso corporeo) ha prevenuto l'aumento della concentrazione degli enzimi epatici nel sangue e la diminuzione di fattori della coagulazione (82). La captazione della [3 H]dimetilfaloidina negli epatociti di ratto è stata inibita del 79% in cellule trattate con l'estere della silibina (100 μ g/ml) (73). Tuttavia, la somministrazione endovenosa ai ratti della silibina (50 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'effetto protettivo dell'etanolo sulla tossicità epatica indotta dal paracetamolo. La combinazione di etanolo e silibina sembra provocare l'inibizione del metabolismo del paracetamolo operato dai microsomi (83). La somministrazione endovenosa del sale sodico dell'emisuccinato della silibina (50 mg/kg di peso corporeo) ai topi preinfettati con dosi subletali del virus 3 della rana ha attenuato i cambiamenti istologici nei nuclei degli epatociti; gli animali trattati con una dose letale del virus 3 della rana hanno mostrato un aumento della durata della sopravvivenza (84-86).

La somministrazione intragastrica della silimarina (50 mg/kg di peso corporeo) ai ratti ha inibito l'accumulo del collagene nella fibrosi biliare iniziale ed avanzata provocate dalla completa occlusione del dotto biliare indotta dal sodio amidotrizoato (87). La silimarina ha aumentato dopo somministrazione intraperitoneale ai ratti (200 mg/kg di peso corporeo) lo stato redox e il contenuto totale del glutatone nel fegato, nell'intestino e nello stomaco (42, 88).

In un esperimento, un fegato di maiale espantato è stato sottoposto ad ischemia indotta per raffreddamento tramite conservazione a 4°C per 24 ore e quindi a riperfusione extracorporea per 4 ore. La somministrazione endovenosa di 500 mg dell'estere della silibina prima della rimozione del fegato, di 400 mg/l durante la conservazione nel freddo e di 100 mg/h durante la riperfusione ha ridotto il danno istologico delle cellule epatiche (misurato tramite la produzione di bile) e ha migliorato la funzione epatica durante la riperfusione del 24-66% (misurata tramite l'escrezione degli acidi biliari) (59).

Attività antiallergica ed antinfiammatoria

La silibina ha inibito dai leucociti basofili umani il rilascio dell'istamina mediato dai neutrofili indotto dal peptide *f*-met e dalla anti-IgE. L'effetto inibitorio è stato significativamente attenuato ($P < 0,05$) dall'aumento della concentrazione extracellulare del calcio. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto sul rilascio dell'istamina indotto dallo ionoforo del calcio A23187 (89). La silimarina ha inibito dai mastociti peritoneali di ratto il rilascio dell'istamina mediato dai neutrofili indotto dalla *N*-formilmetionil-leucil-fenilalanina ad una concentrazione di 25 µg/ml (90). La silibina ha inibito la sintesi del leucotriene B₄ (IC₅₀ 15 µmol/l) nelle cellule di Kupffer isolate di ratto, ma non ha esercitato effetti sulla formazione della prostaglandina E₂ a concentrazioni fino a 100 µmol/l (43). La silimarina, la silibina, la silidianina e la silicristina hanno inibito *in vitro* l'attività della lipossigenasi e della prostaglandino-sintetasi (91-93). L'attività antiinfiammatoria della silibina è stata valutata nei leucociti polimorfonucleati umani *in vitro*. Le attività chemiotattica e fagocitica dei leucociti polimorfonucleati non sono state modificate dalla silibina a concentrazioni di 0,5-25,0 µg/ml). Tuttavia, il composto ha inibito la chemi-luminescenza promossa dal luminolo, suggerendo che il meccanismo dell'attività antiinfiammatoria possa coinvolgere l'inibizione della formazione del perossido di idrogeno (94). La somministrazione intragastrica della silimarina ha ridotto l'edema indotto nella zampa dei ratti dalla carragenina (ED₅₀ 62,42 mg/kg di peso corporeo). L'applicazione topica della silimarina ha inibito l'infiammazione dell'orecchio indotta nei topi con lo xilene e l'attività è risultata simile a quella dell'indometacina (25 mg/kg di peso corporeo). Inoltre, la silimarina ha inibito l'accumulo dei leucociti negli essudati infiammatori provocati dalla somministrazione intraperitoneale ai topi di carragenina (95). La somministrazione intragastrica (25-1000 mg/kg di peso corporeo) di un estratto acetone del frutto contenente silibina ha aumentato nei ratti il volume e la massa secca della bile escreta (96). La somministrazione intragastrica di silimarina (100 mg/kg di peso corporeo) ha prevenuto nei ratti l'ulcera gastrica indotta dal freddo e dal legamento del piloro, ma non è risultata efficace contro le ulcere indotte dall'etanolo (97). La somministrazione intragastrica della silimarina (100 mg/kg di peso corporeo) ai ratti ha prevenuto le lesioni gastriche indotte dall'ischemia-riperfusion (98).

Farmacologia clinica

Epatite provocata dall'alcool

L'efficacia di una preparazione standardizzata di silimarina nel trattamento della cirrosi indotta dall'alcool è stata valutata in sei studi clinici (24-27, 31, 33, 99). La maggior parte di questi studi ha coinvolto tra 50 e 100 pazienti, salvo uno studio che ha incluso 170 pazienti (26). I pazienti hanno ricevuto in genere una dose orale di 280-420 mg (140 mg due o tre volte al giorno) di una preparazione standardizzata di silimarina o un placebo. Uno degli studi ha avuto una durata fino a 4 anni ed ha impiegato la sopravvivenza come parametro per valutare l'efficacia. I risultati di questo studio hanno mostrato un significativo decremento della mortalità dei pazienti trattati con la silimarina in confronto con il placebo ($P < 0,05$) (26).

Dopo il trattamento con la preparazione di silimarina (140 mg due volte al giorno), è stata osservata una diminuzione dei livelli della bilirubina totale, degli enzimi epatici e del propeptide *N*-terminale del collagene tipo III nel siero (25). Uno studio in doppio cieco di 6 mesi ha valutato l'efficacia della silimarina in pazienti con epatite alcoolica cronica documentata istologicamente. Il trattamento con la silimarina ha migliorato l'istologia, la proliferazione dei linfociti e la perossidazione lipidica (24). In due studi randomizzati e in doppio cieco, il trattamento di 163 pazienti con la preparazione di silimarina ha diminuito i livelli sierici degli enzimi epatici ha migliorato la funzionalità epatica e ha ricondotto alla normalità i livelli della sulfobromoftaleina in confronto al placebo (27, 31). Un altro studio randomizzato e in doppio cieco ha analizzato gli effetti della silimarina in 116 pazienti con epatite provocata dall'alcool, 58 dei quali avevano cirrosi epatica. I pazienti hanno ricevuto 420 mg di silimarina al giorno o il placebo per 3 mesi. Un miglioramento significativo è stato notato in entrambi i gruppi ($P < 0,05$); tuttavia, la silimarina non è risultata più efficace del placebo (99).

Cinque studi clinici in doppio cieco hanno valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento di varie malattie epatiche croniche provocate dall'alcool (22, 23, 25, 29, 30). In quattro di questi studi, il trattamento dei pazienti per 6 mesi con 420 mg al giorno della preparazione di silimarina ha diminuito i livelli sierici della bilirubina, del peptide procollagene III e degli enzimi epatici ed ha aumentato l'attività della glutatione perossidasi sierica e la trasformazione dei linfoblasti indotta da lectina (23, 25, 29, 30). Nel quinto studio, che era ugualmente contro placebo, l'efficacia della silimarina è stata valutata in 20 pazienti con varie malattie epatiche croniche. Dopo 13 mesi di trattamento (420 mg al giorno), i rilievi istopatologici hanno mostrato miglioramenti nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo (22).

In uno studio randomizzato condotto su 60 pazienti affetti da diabete causato dalla cirrosi provocata dall'alcool, i pazienti hanno ricevuto per 6 mesi 600 mg di silimarina al giorno o nessun trattamento (100). I livelli ematici del glucosio e della malondialdeide, il fabbisogno giornaliero di insulina e i livelli insulinemici a digiuno si sono rivelati significativamente più bassi nei pazienti trattati rispetto ai non trattati ($P < 0,05$) e anche inferiori ai valori basali iniziali (100, 101). Uno studio non controllato ha valutato l'efficacia di una preparazione standardizzata di silimarina (420 mg al giorno) nell'inibizione dell'attività fibrotica in 277 pazienti con varie malattie epatiche croniche. Nella fibrosi epatica, aumenta il livello sierico del peptide procollagene III. I livelli elevati di questo peptide sono diminuiti nel corso del trattamento durato 4 settimane (102). In uno studio osservazionale non controllato, 108 pazienti con epatotossicità ed infiammazione epatica provocate dall'alcool sono stati trattati con silimarina (200-400 mg/kg di peso corporeo in una unica dose) al giorno per 5 settimane. Dopo il trattamento, i livelli sierici del peptide procollagene III e degli enzimi epatici sono risultati inferiori a quelli basali iniziali. La preparazione è stata ben tollerata nel 98% dei pazienti (103). La sicurezza e l'efficacia della silimarina sono state valutate in oltre 3500 pazienti in due studi osservazionali. In uno studio, 2637 pazienti con varie malattie epatiche sono stati trat-

tati giornalmente per 8 settimane con una preparazione standardizzata di silimarina (560 mg, suddivisi in quattro dosi giornaliere). I sintomi soggettivi sono diminuiti del 63%, lo stato clinico è migliorato e gli elevati livelli sierici degli enzimi epatici sono diminuiti nel gruppo dei trattati. Il trattamento è stato stimato ottimo, buono o soddisfacente dall'88% dei medici (21). Effetti collaterali gastrointestinali minori sono stati denunciati dall'1% dei pazienti (21, 28).

Epatite virale acuta e cronica

Tre studi controllati hanno valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento dell'epatite virale acuta (104-106). In uno studio randomizzato e in doppio cieco, 57 pazienti con epatite virale acuta A o B hanno ricevuto giornalmente per 3 settimane 420 mg di una preparazione standardizzata di silimarina o il placebo. Nel 40% dei pazienti trattati, i livelli ematici della bilirubina sono stati normalizzati in confronto con l'11% nel gruppo placebo; i livelli ematici della transaminasi aspartica sono risultati normalizzati nell'82% dei pazienti trattati contro il 52% nel gruppo placebo. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi nel numero dei pazienti che hanno sviluppato immunità (105). In un altro studio, la durata del ricovero ospedaliero è stata più breve per i pazienti trattati con silimarina in confronto a coloro che avevano ricevuto solo cure di sostegno (23,3 e 30,4 giorni, rispettivamente). I pazienti con epatite virale B trattati con silimarina sono divenuti immuni in un numero di giorni inferiore (30,4 giorni) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo cure di sostegno (41,2 giorni) (104). Uno studio in doppio cieco condotto su pazienti con epatite virale acuta ha indicato che il trattamento giornaliero con 420 mg di silimarina (tre dosi di 140 mg ciascuna) ha attenuato le complicazioni associate all'infezione (106).

Uno studio di 12 mesi condotto su 36 pazienti e costituito dalla combinazione di due prove in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento dell'epatite cronica con o senza cirrosi. I pazienti sono stati trattati per 3-12 mesi con 420 mg al giorno di una preparazione standardizzata di silimarina o con il placebo. L'analisi dei livelli sierici della bilirubina e degli enzimi epatici non ha rivelato differenze significative di funzionalità epatica tra il gruppo di trattamento e quello placebo. Tuttavia, sono stati notati miglioramenti istologici nei pazienti che avevano ricevuto la silimarina (107).

Epatite provocata da composti organici

È stato condotto uno studio clinico controllato su pazienti con una storia di 15-20 anni di esposizione occupazionale ai vapori di toluene e/o xilene con il fine di valutare l'efficacia di una preparazione standardizzata di silimarina agli effetti della funzionalità epatica. Trenta pazienti sono stati trattati oralmente per 30 giorni con 140 mg della preparazione somministrati tre volte al giorno e i risultati sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo costituito da 19 analoghi pazienti non trattati. Nei pazienti trattati, sono marcatamente migliorate rispetto ai controlli sia la funzionalità epatica sia la conta delle piastrine (gli alti livelli sierici della transaminasi glutammica-ossalacetica e glutammica-piru-

vica sono stati ridotti e il basso numero di piastrine è aumentato) (32). In un altro studio, sono stati valutati gli effetti di una preparazione di silimarina (420 mg al giorno) sulla funzionalità epatica di 14 pazienti esposti cronicamente al composto organofosforico malathion. Dopo il trattamento, i pazienti non hanno mostrato alcun miglioramento nei tests di funzionalità epatica in confronto con gruppo di controllo (10 volontari sani) (108).

Epatite provocata da farmaci

Uno studio in doppio cieco contro placebo ha valutato l'efficacia della silimarina nella prevenzione del danno epatico provocato da farmaci psicotropi. Sessanta pazienti curati cronicamente con farmaci psicotropi (butirrofenoni o fenotiazine) sono stati trattati oralmente per 90 giorni con 800 mg di silimarina al giorno o con il placebo. Il trattamento con la silimarina ha migliorato la funzionalità epatica e ha ridotto il danno epatico lipoperossidativo, come mostrato dai livelli sierici di malondialdeide (il prodotto finale dell'ossidazione degli acidi grassi poliinsaturi) (109). Uno studio clinico di dimensioni ridotte ha permesso di verificare dopo 6 mesi di trattamento con silimarina miglioramenti nei parametri biochimici di 19 pazienti che usavano farmaci psicotropi (110).

Epatite provocata da tossine

Una numerosa casistica indica che la silimarina e la silibina sono efficaci nel trattamento dell'avvelenamento provocato dall'ingestione del fungo *Amanita phalloides* (34, 111-114). Le tossine di *Amanita* inibiscono negli epatociti l'attività della RNA-polimerasi, causando la morte cellulare dopo 12-24 ore. In uno studio clinico non controllato, 60 pazienti sono stati trattati per via endovenosa con silibina (20 mg/kg di peso corporeo al giorno per 2-3 giorni) 24-36 ore dopo l'ingestione di *Amanita phalloides*. La sopravvivenza è stata del 100% (34). I risultati di uno studio multicentrico effettuato su 252 casi di avvelenamento dovuto all'ingestione di *Amanita phalloides* hanno mostrato che l'infusione endovenosa di silibina (20 mg/kg di peso corporeo al giorno per 1-2 giorni) in combinazione con l'applicazione delle procedure standard di intervento ha ridotto drammaticamente la mortalità, senza produrre effetti collaterali (111-113).

I risultati degli studi clinici sulla silimarina per il trattamento dell'epatite provocata dall'alcool, dai farmaci o da tossine e dell'epatite virale acuta e cronica devono essere interpretati con cautela a causa del piccolo numero dei pazienti coinvolti, dell'eterogeneità delle diagnosi e dei parametri di valutazione e della mancata citazione dell'assunzione di alcool dai pazienti durante gli studi (115).

Farmacocinetica

In uno studio non controllato, randomizzato a quattro vie e con disegno crossover è stata somministrata oralmente a sei soggetti maschi sani una dose singola di 102, 153, 203 o 254 mg di silibina. Le concentrazioni di silibina e isosilibina nel plasma sono state misurate come composti non coniugati e anche come isomeri totali dopo idrolisi, usando la cromatografia liquida ad elevata riso-

luzione. Le aree sotto la curva sono risultate lineari rispetto alla dose e solo il 10% della silibina totale nel plasma era in forma coniugata. L'emivita di eliminazione della silibina non coniugata è risultato inferiore ad un'ora; quello della silibina totale è stato stimato in 6 ore. Circa il 5% della dose è stato escreto nelle urine come silibina totale, corrispondente ad una di clearance renale di 30 ml/min (116).

Dopo la somministrazione orale a sei volontari sani di una dose singola di 560 mg di silimarina (equivalente a 240 mg di silibina), le concentrazioni sieriche massime di silibina sono risultate basse, variando da 0,18 a 0,62 µg/ml. Solo l'1-2% della dose è risultato escreto nelle urine durante le 24 ore seguenti la somministrazione. Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 140 mg di silimarina (equivalenti a 60 mg di silibina) a 14 pazienti che erano stati sottoposti a colecistectomia, la bile raccolta con un tubo di drenaggio a T conteneva dopo 24 ore 11-47 µg/ml di silibina, equivalenti al 7-15% della dose somministrata (117).

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di una preparazione standardizzata di silimarina (140 mg) a nove pazienti che erano stati sottoposti a colecistectomia, sono state misurate le escrezioni urinaria e biliare della silibina, della sili-dianina e della silicristina. L'escrezione urinaria della silibina e della silicristina è risultata insignificante. Sia la silibina sia la silicristina sono state escrete nella bile in forma di solfati e di coniugati con l'acido glucuronico. L'eliminazione totale della silibina è stata stimata raggiungere il 20-40% della dose somministrata e quella della silicristina il 4-10%. L'escrezione urinaria della silimarina è avvenuta lungo un periodo di 24 ore, con il picco collocato tra 2 e 9 ore dopo la somministrazione (118).

La biodisponibilità della silimarina varia in modo considerevole ed è dipendente dalla formulazione del prodotto (119).

Controindicazioni

Fructus Silybi Mariae è controindicato nel caso di allergia nota alle piante della famiglia delle Asteraceae (120).

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, né sulla carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità, sugli effetti teratogeni e non teratogeni in gravidanza, sul puerperio o sull'uso pediatrico. Perciò, Fructus Silybi Mariae non deve essere somministrato durante la gravidanza o l'allattamento né ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

Droga: è stato riportato un unico caso di shock anafilattico in un paziente che aveva ingerito un tè preparato con Fructus Silybi Mariae (120). Preparazioni standardizzate: è stato riportato un lieve effetto lassativo (35).

Forme di dosaggio

Di norma, estratti standardizzati per la fitoterapia; la droga grezza per i decotti (4). Conservare in contenitore ben chiuso, al riparo dalla luce e dall'umidità (2).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 12-15 g di droga (35); 200-400 mg di silimarina calcolata come silibina nel caso delle preparazioni standardizzate (35).

Una preparazione parenterale, costituita dal sale sodico dell'emisuccinato della silibina, è disponibile in Germania per il trattamento dell'avvelenamento provocato dall'ingestione di *Amanita phalloides* (111-114, 121). La dose totale è di 20 mg/kg di peso corporeo distribuiti in 4 infusioni della durata di 2 ore ciascuna da somministrare nell'arco delle 24 ore (121).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *Deutsches Arzneibuch*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1998.
3. Balschek W et al., eds. *Hägers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
4. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
5. Bedevian AK. *Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages*. Cairo, Argus & Papazian Press, 1936.
6. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
7. Morazzoni P, Bombardelli E. *Silybum marianum* (*Carduus marianus*). *Fitoterapia*, 1995, 66:3-42.
8. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
9. Leng-Peschlow E, Strenge-Hesse A. The milk thistle (*Silybum marianum*) and silymarin as hepatic therapeutic agents. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1991, 12:162-174.
10. Leng-Peschlow E. Properties and medical use of flavonolignans (silymarin) from *silybum marianum*. *Phytotherapy Research*, 1996, 10 (Suppl. 1): S25-26.
11. Tutin TG, eds. *Flora Europea*. Vol. 4. Cambridge, Cambridge University Press, 1976.
12. Hegi G, ed. *Illustrierte Flora von Mittel-Europa*. Vol. 6 (2 Hälfte). Munich, JF Lehmanns Verlag, 1922.
13. Wagner H, Bladt S. *Plant drug analysis*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1995.
- 14.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
15. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
16. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
17. Tittel G, Wagner H. High-performance liquid chromatographic separation of silymarins and their determination in raw extracts of *Silybum marianum* Gaertn. *Journal of Chromatography*, 1977, 135:499-501.
18. Tittel G, Wagner H. High-performance liquid chromatography of silymarin. II. Quantitative determination of silymarin from *Silybum marianum* by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatograph y*, 1978, 153:227-228.

19. Wagner H, Diesel P, Seitz M. The chemistry and analysis of silymarin from *Silybum marianum* Gaertn. *Arzneimittel-Forschung*, 1974, 24:466-471.
20. Wagner H et al. Silydianin and silychristin, two isomeric silymarins from *Silybum marianum* (milk thistle). *Zeitschrift für Naturforschung, Series B*, 1976, 31:876-880.
21. Albrecht M et al. Die Therapie toxischer Leberschäden mit Legalon®, *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1992, 47:87-92.
22. Berenguer J, Carrasco D. Ensayo doble ciego de Silimarina frente a placebo en el tratamiento de hepatopatías crónicas de diversa génesis. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 1977, 119:240-260.
23. Deák G et al. Silymaryn kezelés immunmoduláns hatása krónikus alkoholos májbetegségekben. *Orvosi Hetilap*, 1990, 131:1291-1296.
24. Feher J, Lang I. Wirkmechanismen der sogenannten Leberschutzmittel. *Bayer Internist*, 1998, 4:3-7.
25. Feher J et al. Hepatoprotective activity of silymarin Legalon therapy in patients with chronic alcoholic liver disease. *Orvosi hetilap*, 1989, 130:2723-2727.
26. Ferenci P et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *Journal of Hepatology*, 1989, 9:105-113.
27. Fintelmann V, Albert A. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Legalon® bei toxischen Lebererkrankungen im Doppelblindversuch. *Therapiewoche*, 1980, 30:5589-5594.
28. Grüngreif H et al. Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausärztlichen Praxis. *Die Medizinische Welt*, 1995, 46:222-227.
29. Müzes M et al. Silymarin (Legalon®) kezelés hatása idült alkoholos májbeteggek antioxidáns védőrendszerére és a lipid peroxidációra (kettős vak protokoll). *Orvosi Hetilap*, 1990, 131:863-866.
30. Láng I et al. Hepatoprotective and immunomodulatory effects of antioxidant therapy. *Acta Medica Hungarica*, 1988, 45:287-295.
31. Salmi HA, Sama S. Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1982, 17:517-521.
32. Szilárd S et al. Protective effect of Legalon® in workers exposed to organic solvents. *Acta Medica Hungarica*, 1988, 45:249-256.
33. Varis K et al. Die Therapie der Leberkrankung mit Legalon®: eine kontrollierte Doppelblindstudie. In: *Aktuelle Hepathologie, Third International Symposium, Cologne*. Lübeck, Hanseatisches Verlagskontor, 1978:42-43.
34. Vogel G. Natural substances with effects on the liver. In: Wagner H, Wolff P. *New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutic activity*. New York, NY, Springer-Verlag, 1977:2651-2665.
35. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
36. Cavallini L, Bindoli A, Siliprandi N. Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids. *Pharmacological Research Communications*, 1978, 10:133-136.
37. Dehmlow C, Murawski N, de Groot H. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sciences*, 1996, 58:1591-1600.
38. György I, Azvedo MS, Manso C. Reactions of inorganic free radicals with liver-protecting drugs. *Radiation Physical Chemistry*, 1990, 36:165-167.
39. Mira ML, Azvedo MS, Manso C. The neutralization of hydroxyl radical by silibinin, sorbinil and bendazac. *Free Radical Research Communications*, 1987, 4:4:125-129.

40. Noel-Hudson MS et al. In vitro cytotoxic effects of enzymatically induced oxygen radicals in human fibroblasts: experimental procedures and protection by radical scavengers. *Toxicology in Vitro*, 1989, 3:103-109.
41. Pascual C et al. Effect of silymarin and silybin on oxygen radicals. *Drug Development Research*, 1993, 29:73-77.
42. Valenzuela A, Garrido A. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biological Research*, 1994, 27:105-112.
43. Dehmlow C, Erhard J, De Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*, 1996, 23:749-754.
44. Bindoli A, Cavallini L, Siliprandi N. Inhibitory action of silymarin of lipid peroxide formation in rat liver mitochondria and microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 1977, 26:2405-2409.
45. Koch HP, Löffler E. Influence of silymarin and some flavonoids on lipid peroxidation in human platelets. *Methods and Experimental Findings in Clinical Pharmacology*, 1985, 7:13-18.
46. Lettéron P et al. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. *Biochemical Pharmacology*, 1990, 39:2027-2034.
47. Parasassi T et al. Drug-membrane interactions: silymarin, silibyn and microsomal membranes. *Cell Biochemistry and Function*, 1984, 2:85-88.
48. Ramellini G, Meldolesi J. Stabilization of isolated rat liver plasma membranes by treatment in vitro with silymarin. *Arzneimittel-Forschung*, 1974, 24:806-808.
49. Valenzuela A et al. Inhibitory effect of the flavonoid silymarin on the erythrocyte hemolysis induced by phenylhydrazine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1985, 126:712-718.
50. Valenzuela A et al. Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 1985, 34:2209-2212.
51. Valenzuela A, Guerra R. Differential effect of silybin on the Fe^{2+} -ADP and *t*-butyl hydroperoxide-induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia*, 1986, 42:139-141.
52. Valenzuela A, Guerra R, Garrido A. Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine-induced lipid peroxidation and hemolysis. *Planta Medica*, 1987, 53:402-405.
53. Koch HP et al. Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase. *Methods and Experimental Findings in Clinical Pharmacology*, 1985, 7:409-413.
54. Castigli E et al. The activity of silybin on phospholipid metabolism of normal and fatty liver in vivo. *Pharmacological Research Communications*, 1977, 9:59-69.
55. Davila JC, Lenherr A, Acosta D. Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity in vitro. *Toxicology*, 1989, 57:267-286.
56. Hikono H et al. Antihepatotoxic actions of flavonolignans from *Silybum marianum* fruits. *Planta Medica*, 1984, 50:248-250.
57. Joyeux M et al. *Tert*-butyl hydroperoxide-induced injury in isolated rat hepatocytes: a model for studying anti-hepatotoxic crude drugs. *Planta Medica*, 1990, 56:171-174.
58. Ramellini G, Meldolesi J. Liver protection by silymarin: in vitro effect on dissociated rat hepatocytes. *Arzneimittel-Forschung*. 1976, 26:69-73.
59. Blumhardt G et al. Silibinin reduces ischemic damage to nonparenchymal cells and improves post-ischemic liver function of UW-preserved porcine livers. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 1994, 32:59 (abstract)

60. Miguez MP et al. Hepatoprotective mechanism of silymarin: no evidence for involvement of cytochrome P450 2E1. *Chemico-biological Interactions.*, 1994, 91:51-63.
61. Machicao F, Sonnenbichler J. Mechanism of the stimulation of RNA synthesis in rat liver nuclei by silybin. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 1977, 358:141-147.
62. Sonnenbichler J, Mattersberger J, Rosen H. Stimulierung der RNA-Synthese in Rattenleber und in isolierten Hepatozyten durch Silybin, einen antihepatotoxischen Wirkstoff aus *Silybum marianum* L. Gaertn. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 1976, 357:1171-1180.
63. Sonnenbichler J, Zetl I. Stimulating influence of a flavonolignane derivative on proliferation, RNA synthesis and protein synthesis in liver cells. In: Okolicsany L et al. Eds. *Assessment and management of hepatobiliary disease*. Berlin, Springer-Verlag, 1987:265-272.
64. Sonnenbichler J, Zetl I. Biochemistry of a liver drug from the thistle *Silybum marianum*. *Planta medica*, 1992, 58 (Suppl.):A580-581.
65. Sonnenbichler J et al. Stimulatory effect of silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochemical Pharmacology*, 1986, 35:538-541.
66. Martin R et al. Hepatic regeneration drugs in dogs: effect of choline and silibin in dogs with liver damage. *Veterinary Medicine*, 1984, April:504-510.
67. Mourelle M et al. Prevention of CCL₄-induced liver cirrhosis by silymarin. *Fundamentals of Clinical Pharmacology*, 1989, 3:183-191.
68. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL₄-induced liver damage. *Journal of Applied Toxicology*, 1990, 10:275-279.
69. Muriel P, Mourelle M. The role of membrane composition in ATPase activities of cirrhotic rat liver: effect of silymarin. *Journal of Applied Toxicology*, 1990, 10:281-284.
70. Mourelle M, Favari L. Silymarin improves metabolism and disposition of aspirin in cirrhotic rats. *Life Sciences*, 1989, 43:201-207.
71. Barbarino F et al. Effect of silymarin on experimental liver lesions. *Revue roumaine de Médecine*, 1981, 19:347-357.
72. Campos R et al. Silybin dihemissuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Medica*, 1989, 55:417-419.
73. Faulstich H, Jahn W, Wieland T. Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittel-Forschung*, 1980, 30:452-454.
74. Janiak B. Die Hemmung der Lebermikrosomenaktivität bei der Maus nach einmaliger Halothannarkose und seine Beeinflussbarkeit durch Silybin (Silymarin). *Anaesthesist*, 1974, 23:389-393.
75. Meiss R et al. Effect of silybin on hepatic cell membranes after damage by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). *Agents and Actions*, 1982, 12:254-257.
76. Mourelle M, Favari L, Amezcua JL. Protection against thallium hepatotoxicity by silymarin. *Journal of Applied Toxicology*, 1988, 8:351-354.
77. Strubelt O, Siegers C-P, Younes M. The influence of Silybin on hepatotoxic and hypoglycemic effects of praseodymium and other lanthanides. *Arzneimittel-Forschung*, 1980, 30:1690-1694.
78. Trost W, Lang W. Effect of thioctic acid and silibinin on the survival rate in amanitin- and phalloidin-poisoned mice. *IRCS Medical Science*, 1984, 12:1079-1080.
79. Tuchweber B et al. Prevention of praseodymium-induced hepatotoxicity by silybin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1976, 38:559-570.

80. Tyutyulkova N et al. Hepatoprotective effect of silymarin (Carsil) on liver of D-galactosamine-treated rats. Biochemical and morphological investigations. *Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology*, 1981, 3:71-77.
81. Wang M et al. Hepatoprotective properties of *Silybum marianum* herbal preparation on ethanol-induced liver damage. *Fitoterapia*, 1996, 67:166-171.
82. Floersheim GL et al. Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1978, 46:455-462.
83. Garrido A et al. The flavonoid silybin ameliorates the protective effect of ethanol in acetaminophen hepatotoxicity. *Research Communication in Substances of Abuse*, 1989, 10:193-196.
84. Elharr M et al. Ein neues Modell der experimentellen toxischen Hepatitis. *Arzneimittel-Forschung*, 1975, 25:1586-1591.
85. Gendrault JL et al. Wirkung eines wasserlöslichen Derivates von Silymarin auf die durch Frog-Virus 3 an Mäusehepatozyten hervorgerufenen morphologischen und funktionellen Veränderung. *Arzneimittel-Forschung*, 1979, 29:786-791.
86. Steffan AM, Kim A. Multiplication of vaccinia virus in the livers of mice after frog virus 3-induced damage to sinusoidal cells. *Journal of the Reticuloendothelial Society*, 1979, 26:531-538.
87. Boigk G et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology*, 1997, 26:643-649.
88. Valenzuela A et al. Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Medica*, 1989, 55:420-422.
89. Miadonna A et al. Effects of silybin on histamine release from human basophil leucocytes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 24:747-752.
90. Fantozzi R et al. FMLP-activated neutrophils evoke histamine release from mast cells. *Agents and Actions*, 1986, 18:155-158.
91. Baumann J, Wurm G, von Bruchhausen F. Hemmung der Prostaglandinsynthetase durch Flavonoide und Phenolderivate im Vergleich mit deren O₂-Radikalfängereigenschaften. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 1980, 313:330-337.
92. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of lipoxigenase. *Experientia*, 1979, 35:1548-1550.
93. Fiebrich F, Koch H. Silymarin, an inhibitor of prostaglandin synthetase, *Experientia*, 1979, 35:1550-1552.
94. Minonzio F et al. Modulation of human polymorphonuclear leukocyte function by the flavonoid silybin. *International Journal of Tissue Reactions*, 1988, 10:223-231.
95. De La Puerta R et al. Effect of silymarin of different acute inflammation models and on leukocyte migration. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1996, 48:969-970.
96. Danielak R, Popwska E, Borkowski B. The preparation of vegetable products containing isofraxidin, silibin, and *Glaucium* alkaloids and evaluation of their choleretic action. *Polish Pharmacology and Pharmacy*, 1973, 25:271-283.
97. Alarcón de la Lastra C et al. Gastric anti-ulcer activity of silymarin, a lipoxigenase inhibitor, in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1992, 44:929-931.
98. Alarcón de la Lastra C et al. Gastroprotection induced by silymarin, the hepatoprotective principle of *Silybum marianum* in ischemia-reperfusion mucosal injury: role of neutrophils. *Planta Medica*, 1995, 61:116-119.
99. Trinchet JC et al. Traitement de l'hépatite alcoolique par la silymarine. Une étude comparative en double insu chez 116 malades. *Gastroenterologie clinique et biologie*, 1989, 13:120-124.

100. Velussi M et al. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin need in cirrhotic diabetic patients. *Current Therapeutic Research*, 1993, 53:533-544.
101. Velussi M et al. Long-term (12 months) treatment with an antioxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *Journal of Hepatology*, 1997, 26:871-879.
102. Held C. Fibrose-Hemmung unter Praxisbedingen. *Therapiewoche*, 1992, 42:1696-1701.
103. Held C. Therapie der toxischen Hepatopathien. Mariendistel verringert Fibroseaktivität. *Therapiewoche*, 1993, 43:2002-2209.
104. Cavalieri S. Kontrollierte klinische Prüfung von Legalon. *Gazzetta Medica Italiana*, 1974, 133:628.
105. Magliulo E et al. Zur Wirkung von Silymarin bei der Behndlung der akuten Virushepatitis. *Medizinische Klinik*, 1978, 73:1060-1065.
106. Plomteux G et al. Hepatoprotector action of silymarin in human acute viral hepatitis. *International Research Communications System*, 1977, 5:259-261.
107. Kiesewetter E et al. Ergebnisse zweier Doppelbindstudien zur Wirksamkeit von Silymarin bei chronischer Hepatitis. *Leber, Magen, Darm*, 1977, 7:318-323.
108. Boarci C et al. Silymarin in the protection against exogenous noxae. *Drugs in Experimental Clinical Research*, 1981, 7:115-120.
109. Palasciano G et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research*, 1994, 55:537-545.
110. Saba P et al. Effetti terapeutici della silimarina nelle epatopatie croniche indotte da psicofarmaci. *Gazzetta Medica Italiana*, 1976, 135:236-251.
111. Floersheim GL et al. Clinical deathcap (*Amanita phalloides*) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1982, 112:1164-1177.
112. Hruby C. Silibinin in the treatment of deathcap fungus poisoning. *Forum*, 1984, 6:23-26.
113. Hruby C et al. Pharmakotherapie der Knollenblätterpilzvergiftung mit Silibinin. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1983, 95:225-231.
114. Vogel G. The anti-*Amanita* effect of silymarin. In: Faulstich H et al., eds. *Amanita toxins and poisonings. International Amanita symposium*. Baden-Baden, Gerhard & Witzstock, 1980:180-189.
115. Flora K et al. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 1998, 93:139-143.
116. Weyhenmeyer R, Mascher H, Birkmayer J. Study on dose-linearity of the pharmacokinetics of silibinin diastereomers using a new stereospecific assay. *International Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, 30:134-138.
117. Lorenz D et al. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile. *Methods and Experimental Findings in Clinical Pharmacology*, 1984, 6:655-661.
118. Flory PJ et al. Studies on elimination of silymarin in cholecystectomized patients. I. Biliary and renal elimination after a single oral dose. *Planta Medica*, 1980, 38:227-237.
119. Schultz HU et al. Untersuchungen zum Freisetzungsverhalten und zur Bioäquivalenz von Silymarin-Präparaten. *Arzneimittel-Forschung*, 1995, 45:61-64.
120. Geier J, Fuchs T, Wahl R. Anaphylaktischer Schock durch einen Mariendistel-Extrakt bei Soforttyp-Allergie auf Kiwi. *Allergologie*, 1990, 13:387-388.
121. Schultz V et al. *Rational phytotherapy. A physician's guide to herbal medicine*. Berlin, Springer-Verlag, 1997.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Herba Tanaceti Parthenii

Definizione

Herba Tanaceti Parthenii consiste nelle foglie essiccate (1) o nelle parti aeree essiccate di *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (Asteraceae) (2, 3).

Sinonimi

Chrysanthemum parthenium (L.) Bernh., *Leucanthemum parthenium* (L.) Gren & Gordon, *Matricaria eximia* Hort., *M. parthenium* L., *Pyrethrum parthenium* (L.) Sm. (4-6). Le Asteraceae sono note anche come Compositae.

Alcuni nomi comuni

Acetilla, âghovân, alfinetes de senhora, altamisa, altamisa mexicana, altamza, amargosa, artemijio, artemijo, artmija, bachelor's buttons, boulet, bouton d'argent, camamieri, camomilla, camoumida, camsumilha, canamelha, featherfew, featherfoil, feather-fully, febrifuge plant, feverfew, feverfew tansy, flirtwort, grande camomille, hierba Santa Maria, manzanilla, matricaria, matricaria comum, midsummer daisy, Moederkruid, Mutterkraut, natsushirogiku, Santa Maria, varadika, vettervoo (3-5, 7).

Areale di diffusione

Indigena del Sud-Est Europeo (ad Est fino al Caucaso), ma reperibile comunemente in tutta l'Europa e negli Stati Uniti d'America (8, 9).

Descrizione

Pianta perenne alta fino a 30-90 cm. Fusto fino a 5 mm di diametro, più o meno ramificato. Foglie giallo-verdastre lunghe 2-5 cm, talvolta fino a 10 cm; da pennatosette a bipennate, picciolate, alterne, più o meno pubescenti su entrambe le facce. Capolini raggruppati in ampi corimbi costituiti da 5-30 piccoli capolini, ciascun capolino con lungo peduncolo, e di 1,2 – 2,2 cm di diametro. Involucro emisferico, largo 6-8 mm e costituito da numerose brattee guainanti parzialmente sovrapposte; brattee interne strette, ottuse, scariose e rotte all'apice; brattee esterne ovali e membranose sui margini. Fiori centrali ermafroditi gialli, tubulosi, 5-dentati, con 5 stami inseriti sulla corol-

la; filamenti completamente liberi, ma antere saldate assieme in un tubo attraverso il quale passa lo stilo con stigma bifido. I fiori periferici femminili hanno una ligula bianca 3-dentata, lunga 2-7 mm. Il frutto è un achenio, lungo 1,2 – 1,7 mm, marrone a maturità, con 5 – 10 coste bianche longitudinali; è ricco di ghiandole ed ha una breve corona membranosa crenulata (3, 5, 7, 10).

Parte utilizzata: foglie o parti aeree essiccate

Aspetto generale

Fusto verde chiaro, solcato longitudinalmente, quasi quadrangolare, appena pubescente. Foglie pennatosette o bipennate, divise in 5-9 segmenti la cui lamina è grossolanamente crenata al margine, apice ottuso, nervatura centrale prominente sulla pagina inferiore, entrambe le facce pubescenti (1-3).

Proprietà organolettiche

Odore di canfora; sapore amaro (3).

Esame microscopico

Le cellule epidermiche hanno pareti sinuose, cuticola striata e stomi anomocitici, più frequenti sull'epidermide inferiore. Tricomi, più abbondanti sull'epidermide inferiore, di due tipi: peli di copertura uniseriati, costituiti da una cellula basale trapezoidale con la cuticola striata, 3-5 piccole cellule rettangolari a parete ispessita, e cellule apicali allungate ed assottigliate, spesso curve di 90° rispetto all'asse delle cellule basali; peli ghiandolari leggermente infossati, costituiti da un piede corto, biseriato, di 2 o 4 cellule, e da una testa biseriata di 4 cellule, intorno alle quali la cuticola forma una copertura simile ad una vescicola; granuli di polline sferici, echinulati, di circa 25 µm di diametro e con 3 pori germinativi (1, 3).

Droga in polvere

Le cellule dell'epidermide hanno pareti sinuose e cuticola striata. Numerosi grandi peli pluricellulari uniseriati costituiti da una cellula basale trapezoidale a cuticola striata, 3-5 cellule piccole, rettangolari a parete ispessita, e con al termine cellule apicali allungate ed assottigliate, spesso curve di 90° rispetto all'asse delle cellule basali. Peli secretori sparsi, tipici della famiglia delle Asteraceae. Numerosi vasi spirali punteggiati; parenchima stratificato o cellule collenchimatiche; cristalli isolati di ossalato di calcio all'interno del mesofillo (3).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico, cromatografia su strato sottile e cromatografia liquida ad elevata risoluzione per la presenza del partenolide (1, 3).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (11).

Materiali organici estranei

Non più del 10%, inclusi gli steli con diametro superiore a 5 mm (1, 3).

Ceneri totali

Non più del 12% (1, 3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 3% (1, 2).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 15% (2).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (1, 3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (12). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (12) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11) e i residui di pesticidi (13).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (11).

Altri tests di purezza

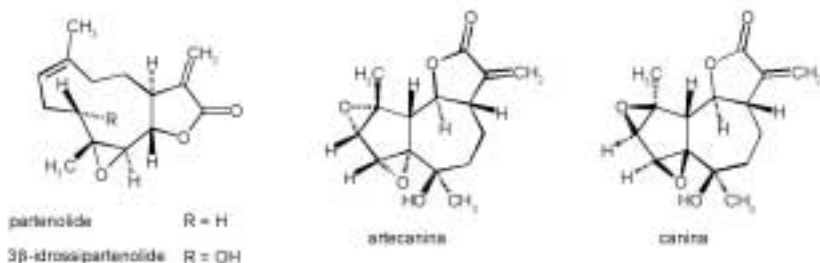
Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

Contiene non meno dello 0,2% di partenolide (peso secco) determinato mediante cromatografia liquida ad elevata risoluzione (3).

Principali costituenti chimici

Il costituente principale è il partenolide (fino allo 0,9%), un lattone sesquiterpenico del germacranolide (14-16). Il partenolide e gli altri lattoni sesquiterpenici caratteristici, inclusi i membri dei guaianolidi (p.e., canina ed artecantina), contengono una struttura α -metilen-butirrolattonica. Sono stati identificati fino ad oggi in *Herba Tanacetii Parthenii* più di 45 sesquiterpeni. Sono stati individuati anche monoterpeni, flavonoidi e poliacetileni (1, 4, 10, 12, 17-19). Le strutture dei lattoni sesquiterpenici rappresentativi, partenolide, 3 β -idrossipartenolide, canina ed artecantina, sono presentati qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Prevenzione dell'emicrania (20-24). Benché *Herba Tanacetii Parthenii* sia stata usata per il trattamento dell'artrite reumatoide, uno studio clinico non è riuscito a dimostrare alcun effetto benefico (25).

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Nessuno.

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'anemia, dell'artrite, dell'asma, del raffreddore, della costipazione, della diarrea, della dismenorrea, della dispepsia, dell'edema, della febbre, dell'indigestione, delle punture degli insetti, dei reumatismi, della sciatica, del tinnito, del mal di denti e delle vertigini (4, 26-30).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Prevenzione e trattamento dell'emicrania

Il meccanismo d'azione di *Herba Tanacetii Parthenii* nella prevenzione dell'emicrania è attualmente oggetto di dibattito (27, 31, 32). Tuttavia, in base agli studi farmacologici condotti sulla pianta e sul partenolide, il meccanismo sembra essere triplice: l'attività antinfiammatoria, un effetto sulle piastrine e l'inibizione del legame con la serotonina.

Attività antinfiammatoria

Gli estratti della pianta e il partenolide hanno inibito la biosintesi delle prostaglandine, dei leucotrieni e dei trombossani, noti collettivamente come eicosanoidi, che sono dei potenti mediatori dell'infiammazione. Un estratto acquoso della pianta (50 µg/ml) ha inibito *in vitro* l'attività della lipossigenasi nei leucociti di ratto, riducendo di conseguenza la biosintesi delle prostaglandine e del trombossano B₂ (33). Un estratto cloroformico delle foglie (IC₅₀ < 50 µg/ml) ha inibito *in vitro* la biosintesi del leucotriene B₄ e del trombossano B₂ in leucociti umani e di ratto che erano stati stimolati con la *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina o con lo ionoforo del calcio A23187 (34). Le foglie polverizzate hanno inibito *in vitro* il metabolismo dell'acido arachidonico in *Pseudomonas fluorescens* (35). Un estratto acquoso tamponato delle foglie (pH 7,4) ha inibito *in vitro* l'attività della fosfolipasi A₂ nelle piastrine umane (30 µl). La fosfolipasi A₂ facilita il rilascio dell'acido arachidonico (il precursore degli eicosanoidi) dalla membrana cellulare (36). L'estratto si è dimostrato anche capace di prevenire *in vitro* sia il rilascio che il metabolismo dell'acido arachidonico nelle piastrine umane (36, 37). Un estratto delle foglie con cloroformio-metanolo (100 µl) ha inibito *in vitro* il rilascio della proteina legante la vitamina B₁₂ indotto dalla *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina o dal sodio arachidonato nei leucociti polimorfonucleati umani (38). Un estratto acetico, cloroformico o con soluzione salina delle foglie (IC₅₀ 0,79 mg/ml) ha inibito *in vitro* l'ossidativo burst indotto dal forbole 12-miristato 13-acetato nei leucociti polimorfonucleati umani (39, 40). Un estratto cloroformico delle foglie ha inibito *in vitro* il rilascio dell'istamina dai mastociti peritoneali di ratto stimolati con anticorpi anti IgE o con lo ionoforo del calcio A23187 (41). Il partenolide ha inibito *in vitro* l'espressione genica della cicloossigenasi e di citochine proinfiammatorie quali il fattore della necrosi tumorale α e l'interleuchina-1 nei macrofagi di topo stimolati dai lipopolisaccaridi. Il partenolide ha anche soppresso in queste cellule la fosforilazione delle proteine tirosiniche che è collegata con il suo effetto inibitorio dell'espressione della cicloossigenasi e delle citochine (42).

Effetto sulle piastrine

Un altro possibile effetto della pianta e dei suoi costituenti lattonici sesquiterpenici riguarda l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e il rilascio della serotonina dalle piastrine in risposta a vari stimoli chimici (27, 43-45). Estratti acquosi, cloroformici o con cloroformio-metanolo delle foglie (fino a 100 µl) hanno inibito *in vitro* l'aggregazione delle piastrine umane indotta dall'acido arachidonico, dal collagene o dall'adrenalina (35, 36, 38, 44, 46, 47). Un estratto cloroformico delle foglie fresche di *Tanacetum parthenium* ha inibito completamente *in vitro* l'aggregazione delle piastrine umane. Dopo il frazionamento dell'estratto, solo le frazioni contenenti i costituenti con un gruppo funzionale α-metilenebutirilattone sono risultate attive. Il partenolide ha dimostrato di essere il più attivo; la canina, la tanapartina-α-perossido e il lattone *cis*-cicloep-tano estere sono risultati parzialmente attivi (48). Nonostante sia ignoto l'esat-

to meccanismo con il quale questi composti esercitano l'effetto sulle funzioni delle piastrine, è stato suggerito che la capacità di favorire l'addizione di Michael ai gruppi tiolici possa influenzare la loro attività biologica (48). Questa ipotesi è sorretta dalla seguente evidenza sperimentale: l'aggiunta di cisteina o di 2-mercaptoetanolo all'estratto grezzo o al partenolide ha soppresso completamente la capacità di inibire l'aggregazione piastrinica. Inoltre, gli effetti inibitori dell'estratto e del partenolide hanno dimostrato di essere dipendenti dalla dose e dal tempo e il trattamento delle piastrine con l'estratto o con il partenolide ha causato una drammatica riduzione del numero dei gruppi tiolici (44, 45, 48). Gli estratti acetone, cloroformico o con cloroformio-metanolo (100 µl) hanno inibito *in vitro* il rilascio della serotonina dalle piastrine umane e dai leucociti polimorfonucleati stimolati con l'acido arachidonico, l'adenosina difosfato, il collagene e l'adrenalina (38, 46, 47). Tuttavia, un estratto con cloroformio-metanolo non ha inibito il rilascio della serotonina dalle piastrine umane o dai leucociti polimorfonucleati stimolati con lo ionoforo del calcio A23187 (38). Un estratto delle foglie con etanolo al 95% ha inibito *in vitro* il rilascio della serotonina dalle piastrine bovine (IC₅₀ 1,3-2,9 mg/ml) (49). La capacità degli estratti acquosi delle foglie essiccate a freddo o essiccate all'aria di inibire il rilascio della serotonina dalle piastrine umane è risultata correlata con la concentrazione del partenolide negli estratti (16, 32).

Inibizione del legame della serotonina

Esiste oggi l'evidenza che sono coinvolti nella patofisiologia dell'emicrania anche meccanismi mediati dai recettori della serotonina. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il partenolide spiazza un radioligando dal legame con recettori della serotonina clonati e con recettori della serotonina isolati da cervello di ratto e di coniglio, indicando che il partenolide può essere un antagonista con bassa affinità (50).

Un estratto con cloroformio delle foglie fresche di *Tanacetum parthenium* ha inibito la risposta contrattile di anelli isolati di aorta di coniglio ad agonisti del recettore della serotonina applicati esogenamente (serotonina, angiotensina, fenilefrina, il mimetico del trombossano U48819 o trombossano A₂) (51, 52). Tuttavia, un estratto con cloroformio-metanolo delle foglie essiccate che non conteneva partenolide o altri lattoni sesquiterpenici non è risultato attivo (52).

Tossicologia

Uno studio *in vitro* ha dimostrato che un estratto della pianta o il partenolide sono citotossici per le cellule mononucleari del sangue periferico umano indotte da mitogeni e per le cellule sinoviali stimulate con interleuchina-1 (53). La citotossicità indotta dal partenolide è stata causata dall'inibizione dell'incorporazione della timidina nel DNA (54, 55). La somministrazione intragastrica ai ratti di una dose di foglie polverizzate 100 volte superiore a quella giornaliera normale per l'uomo non ha provocato la perdita dell'appetito né del peso (19).

Farmacologia clinica

Emicrania

Cinque studi randomizzati, in doppio cieco e contro placebo hanno valutato l'efficacia di vari prodotti di *Herba Tanacetii Parthenii* nella prevenzione dell'emicrania (21-23, 56, 57). Tre studi clinici hanno impiegato prodotti costituiti da foglie essiccate o liofilizzate in capsule (21-23), mentre uno studio ha impiegato un estratto della pianta con etanolo al 90% legato a cellulosa microcristallina (56). Il rimanente studio è stato pubblicato solo in forma di abstract e il tipo di preparazione della pianta impiegato non è stato descritto (57). Questi cinque studi clinici sono stati recentemente analizzati da due revisori indipendenti (24). I dati sono stati analizzati con una metodica predefinita e standardizzata e ciascun studio clinico è stato valutato usando la scala di Jadad. Nonostante i dati suggeriscano che la pianta sia più efficace del placebo nel prevenire l'emicrania, non risulta possibile raggiungere una conclusione certa a causa delle imperfezioni del disegno sperimentale (quali la piccola dimensione del campione, la scarsa definizione dei criteri di inclusione e la mancanza di un periodo di washout) (24).

Nel primo studio, sono stati reclutati 17 pazienti sofferenti di emicrania che si erano automedicati per 3-4 anni con foglie fresche di *Tanacetum parthenium*. A questi pazienti è stata somministrata giornalmente e per 6 mesi una dose orale di 50 mg (la concentrazione del partenolide non è stata dichiarata) di una preparazione di un estratto di foglie liofilizzate o di un placebo. Il numero medio degli attacchi di emicrania nel gruppo dei trattati è risultato di 1,69 durante l'intero periodo di trattamento e di 1,50 durante i 3 mesi finali dello studio contro rispettivamente 3,13 e 3,43 nel gruppo placebo (21). Attacchi di nausea e vomito sono stati riferiti 39 volte nel gruppo di trattamento contro 116 episodi nel gruppo placebo. La riduzione nella frequenza della nausea e del vomito è risultata significativa ($P < 0,05$) (20, 21).

Nel secondo studio, dopo un mese di washout con il placebo, 59 pazienti con precedenti di attacchi di emicrania sono stati trattati quotidianamente con un prodotto in capsule contenente 70-114 mg di foglie (equivalenti a 0,545 mg di partenolide) o con lo stesso placebo. Durante questo studio crossover, i pazienti hanno ricevuto il prodotto contenente le foglie per 4 mesi e quindi il placebo per i successivi 4 mesi. Nel corso della fase di trattamento, è stato denunciato dai pazienti del gruppo di trattamento un calo del 24% nel numero degli attacchi di emicrania rispetto al numero denunciato nel gruppo placebo. Non è stato osservato nel gruppo di trattamento alcun cambiamento nella durata dell'emicrania né nella proporzione degli attacchi associati con un'aura. Tuttavia, è stata riferita una riduzione significativa nel numero degli attacchi di nausea e vomito associati all'emicrania ($P < 0,02$). La valutazione complessiva dell'efficacia ha inoltre dimostrato che il prodotto ricavato dalle foglie è risultato significativamente superiore al placebo nel prevenire l'emicrania ($P < 0,0001$) (22).

Nel terzo studio, 57 pazienti sono stati divisi in 2 gruppi per la fase iniziale aperta. I pazienti sono stati trattati giornalmente per 60 giorni o con un place-

bo o con 100 mg di una preparazione di foglie in capsule (standardizzati per contenere 0,2 mg di partenolide). Alla fase aperta è seguito uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo. I pazienti sono stati di nuovo divisi in due gruppi: 30 pazienti hanno continuato a ricevere 100 mg della preparazione delle foglie e 27 pazienti hanno ricevuto il placebo. Dopo 30 giorni, i trattamenti sono stati invertiti (p.e., ai pazienti che avevano ricevuto il placebo è stata somministrata la preparazione delle foglie o viceversa) per ulteriori 30 giorni. Non è stato interposto alcun periodo di washout tra le due fasi. I risultati della fase aperta hanno mostrato nel gruppo di trattamento una riduzione significativa dell'intensità del dolore associato agli attacchi di emicrania e dei sintomi quali il vomito o la sensibilità alla luce oppure al rumore ($P < 0,001$). Nella fase in doppio cieco, i pazienti del gruppo di trattamento hanno riferito una riduzione nell'intensità del dolore associato agli attacchi di emicrania che è risultata significativa ($P < 0,01$), mentre i pazienti del gruppo placebo hanno notato un aumento. Risultati simili sono stati riferiti dopo il crossover. Nella fase in doppio cieco, è stata osservata nel gruppo di trattamento una diminuzione significativa del vomito ($P < 0,001$) e della sensibilità alla luce e al rumore ($P < 0,017$) rispetto al gruppo placebo (23).

Uno studio crossover, randomizzato, in doppio cieco e contro placebo ha valutato in 44 pazienti l'efficacia nella prevenzione della cefalea emicranica di un estratto della droga con etanolo al 90% legato a cellulosa microcristallina. La diagnosi è stata eseguita usando i criteri della International Headache Society. Dopo un trattamento iniziale di 1 mese con un placebo, i pazienti sono stati trattati per 4 mesi con 143 mg giornalieri di estratto standardizzato a 0,5 mg di partenolide o con lo stesso placebo; i trattamenti sono stati successivamente invertiti per ulteriori 4 mesi (56). La risposta media ai due trattamenti è stata la stessa e l'estratto non ha prevenuto l'emicrania. La significatività statistica non è stata riportata.

Uno studio non controllato ha dimostrato che l'aggregazione piastrinica in 10 pazienti che avevano assunto preparazioni della pianta per 3,5-8,0 anni era la stessa che in un gruppo di controllo costituito da 4 pazienti che avevano cessato di assumere la pianta almeno 6 mesi prima che fosse eseguito il test (58).

Artrite reumatoide

Uno studio clinico in doppio cieco e contro placebo ha valutato l'efficacia della pianta per il trattamento dell'artrite reumatoide. Quaranta donne con artrite reumatoide sono state trattate giornalmente per 6 settimane con 70-86 mg di un prodotto in capsule delle foglie o con un placebo. Non è stato osservato alcun effetto benefico (25).

Controindicazioni

Herba Tanacetii Parthenii è controindicata nei casi di accertata allergia alle piante della famiglia delle Asteraceae e durante la gravidanza (1, 19, 28).

Avvertenze

Nessuna informazione disponibile.

Precauzioni

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Nessuna differenza significativa è stata osservata nella frequenza media di aberrazioni cromosomiche o nello scambio di cromatidi appaiati nei linfociti della circolazione periferica di 30 pazienti che avevano assunto Herba Tanacetii Parthenii per 11 mesi o più a lungo. Campioni di urina raccolti da questi pazienti non hanno indotto un aumento significativo nel numero di revertants nel test di Ames con o senza attivazione metabolica (59).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni. L'uso di Herba Tanacetii Parthenii durante la gravidanza è controindicato a causa dell'attività uterotonica dimostrata *in vivo* (19, 28).

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici, il puerperio o l'uso pediatrico. Di conseguenza, Herba Tanacetii Parthenii non dovrebbe essere somministrata durante l'allattamento o ai bambini senza il controllo del medico.

Reazioni avverse

Sono stati riportati vertigini, bruciore allo stomaco, indigestione, infiammazione della bocca e della lingua con gonfiore delle labbra, perdita del gusto, ulcerazione della bocca, aumento di peso (19, 21, 22). L'ulcerazione della bocca è una reazione sistemica a Herba Tanacetii Parthenii, la quale richiede l'interruzione della somministrazione. L'infiammazione della bocca e della lingua con gonfiore delle labbra sembra essere invece una reazione locale che può essere superata usando prodotti in capsule. Sono stati riportati con minore frequenza gonfiore addominale, palpitazioni cardiache, costipazione, diarrea, flatulenza, aumento del flusso mestruale, nausea e rash cutaneo (21, 22, 56). Sono state riportate anche reazioni allergiche, quali la dermatite da contatto (19). È stata osservata sensibilità crociata tra allergeni del polline di altri membri della famiglia delle Compositae, come *Parthenium hysterophorus* e specie di *Ambrosia* (60).

Forme di dosaggio

La droga grezza per i decotti; la droga polverizzata o gli estratti in capsule, compresse, tinture e gocce (2). Conservare in contenitore ben chiuso al riparo dalla luce e dall'umidità (3).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: droga grezza in capsule equivalente a 0,2-0,6 mg di partenolide (come marcatore chimico) per la prevenzione dell'emicrania (21-23, 27, 32).

Bibliografia

1. *The United States pharmacopoeia 24: national formulary 19*. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention, 1998.
2. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medical Association, 1996.
3. *Pharmacopée française*. Paris, Adrapharm, 1996.
4. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
5. Hobbs C. Feverfew. *Tanacetum parthenium*. *HerbalGram*, 1989, 20:26-35.
6. Tutin TG et al., eds. *Flora Europae*. Vol. 4. Cambridge, Cambridge University Press, 1976.
7. Lette C. *Tanaceum parthenium*. *Australian Journal of Medicinal Herbalism*, 1992, 4:80-85.
8. Murray MT. *The healing power of herbs*. Rocklin, CA, Prima, 1991.
9. Brunberley DJ. *The plant book*. Cambridge, Cambridge University Press, 1997.
10. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
- 11.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
12. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
13. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7)
14. Awang DVC et al. Parthenolide content of feverfew (*Tanacetum parthenium*) assessed by HPLC and ¹H-NMR spectroscopy. *Journal of Natural Products*, 1991, 54:1516-1521.
15. Banthorpe DV et al. Parthenolide and other volatiles in the flowerheads of *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. *Flavour and Fragrance Journal*, 1990, 5:183-185.
16. Heptinstall S et al. Parthenolide content and bioactivity of feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.) Estimation of commercial and authenticated feverfew products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1992, 44:391-395.
17. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicule 2*. Elberg, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1996.
18. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
19. Hausen BM, Sesquiterpene lactones-*Tanacetum parthenium*. In: De Smet PAGM et al., eds. *Adverse effects of herbal drugs 1*. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
20. Hylands DM et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine (reply). *British Medical Journal*, 1985, 291:1128.
21. Johnson ES et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *British Medical Journal*, 1985, 291:569-573.
22. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JRA. Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet*, 1988, 8604:189-192.
23. Palevitch D, Earon G, Carasso R. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytotherapy Research*, 11:508-511.

24. Vogler BK et al. Feverfew as a preventative treatment for migraine: a systematic review. *Cephalgia*, 1998, 18:704-708.
25. Patrick M et al. Feverfew in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1989, 48:547-549.
26. Berry MI. Feverfew faces the future. *Pharmacy Journal*, 1984, 232:611-614.
27. Heptinstall S, Awang DVC. Feverfew: a review of its history, its biology and medicinal properties, and the status of commercial preparations of the herb. In: Lawson L, Bauer R, eds. *Phytochemicals of Europe, chemistry and biological activity*. Washington, DC, American Chemical Society, 1998:158-175 (ACS Symposium Series).
28. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines, a guide for healthcare professionals*, London, Pharmaceutical Press, 1996.
29. Tyler VE, *The honest herbal*, 3rd ed. New York, NY, Pharmaceutical Press, 1993.
30. Pugh WJ et al. Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1988, 40:743-745.
31. Awang DVC. Parthenocide: the demise of a facile theory of feverfew activity. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, 1998, 5:95-98.
32. Awang DEVC. Prescribing therapeutic feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. Syn. *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh.). *Integrative Medicine*, 1998, 1:11-13.
33. Capasso F. The effect of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. on arachidonic acid metabolism by rat peritoneal leukocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1986, 38:71-72.
34. Summer H et al. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase in leukocytes by feverfew. Involvement of sesquiterpene lactones and other components. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1992, 44:737-740.
35. Loesche W et al. Effects of an extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*) on arachidonic acid metabolism in human blood platelets. *Biomedica et Biochimica Acta*, 1988, 47:5241-5243.
36. Makheja AN, Nailey JM. A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Prostaglandin, Leukotrienes and Medicine*, 1982, 8:653-660.
37. Jain MK, Jahgirdar DV. Action of phospholipase A-2 on bilayers. Effects of inhibitors. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1985, 814:319-326.
38. Heptinstall S et al. Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leukocytes. *Lancet*, 1985, i:1071-1074.
39. Brown AMG et al. Pharmacological activity of feverfew (*Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip.): assessment by inhibition of human polymorphonuclear leukocyte chemiluminescence in vitro. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1997, 49:558-561.
40. Brown AMG et al. Effects of extracts of *Tanacetum* species on human polymorphonuclear leukocyte activity in vitro. *Phytotherapy Research*, 1997, 11:479-484.
41. Haynes NA, Foreman JC. The activity of compounds extracted from feverfew on histamine release from rat mast cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1987, 39:466-470.
42. Hwang D et al. Inhibition of the expression of inducible cyclooxygenase and pro-inflammatory cytokines by sesquiterpene lactones in macrophages correlates with the inhibition of MAP kinases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, 226:810-818.
43. Groenewagen WA, Knight DW, Heptinstall S. Compounds extracted from feverfew that have anti-secretory activity contain an α -methylene butyrolactone unit. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1986, 38:709-712.

44. Heptinstall S et al. Extracts of feverfew may inhibit platelet behaviour via neutralization of sulphhydryl groups. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1987, 39:459-465.
45. Heptinstall S et al. Studies on feverfew and its mode of action. In: Rose FC. Ed. *Advances in headache research*. London, John Libbey, 1987:129-134.
46. Groenewegen WA, Heptinstall S. A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in vitro. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1990, 42:553-557.
47. Heptinstall S et al. Inhibition of platelet behaviour by feverfew: a mechanism of action involving sulphhydryl groups. *Folia Haematologica*, 1988, 115:447-449.
48. Hewlett MJ et al. Sesquiterpene lactones from feverfew, *Tanacetum parthenium*: isolation, structural revision, activity against human blood platelet function and implication for migraine therapy. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction I*, 1996, 16:1979-1986.
49. Marles RJ et al. A bioassay for inhibition of serotonin release from bovine platelets. *Journal of Natural Products*, 1992, 55:1044-1056.
50. Weber JT et al. Activity of parthenolide at 5HT_{2A} receptors. *Journal of Natural Products*, 1997, 60:651-653.
51. Barsby RWJ et al. Feverfew extracts and parthenolide irreversibility inhibit vascular responses of the rabbit aorta. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1992, 44:737-740.
52. Barsby RWJ et al. Feverfew and vascular smooth muscle: extracts from fresh and dried plants show opposing pharmacological profiles, dependent upon sesquiterpene lactone content. *Planta Medica*, 1993, 59:230-25.
53. O'Neill LAJ et al. Extracts of feverfew inhibit mitogen-induced human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine-mediated responses: a cytotoxic effect. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1987, 23:81-83.
54. Woyrnarowski JW et al. Induction of deoxyribonucleic acid damage in HeLa S-3 cells by cytotoxic and antitumor sesquiterpene lactones. *Biochemical Pharmacology*, 1981, 30:3305-3307.
55. Woyrnarowski JW et al. Inhibition of DNA biosynthesis in HeLa cells by cytotoxic and antitumor sesquiterpene lactones. *Molecular Pharmacology*, 1981, 19:97-102.
56. De Weerd, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind, placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine*, 1996, 3:225-230.
57. Kuritzky A et al. Feverfew in the treatment of migraine: its effect on serotonin uptake and platelet activity. *Neurology*, 1994, 44 (Suppl. 2):293P.
58. Biggs MJ et al. Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet*, 1982, ii:776.
59. Anderson D et al. Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in lymphocytes and urine mutagenicity of migraine patients: a comparison of chronic feverfew users and matched non-users. *Human Toxicology*, 1988, 7:145-152.
60. Sriramarao P, Rao PV. Allergenic cross-reactivity between *Parthenium* and ragweed pollen allergens. *International Archives of allergy and Immunology*, 1993, 100:79-85.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Radix Urticae

Definizione

Radix Urticae consiste nelle radici e nei rizomi essiccati di *Urtica dioica* L., *U. urens* L. (Urticaceae), dei loro ibridi o di loro miscele (1, 2).

Sinonimi

***Urtica dioica* L.**

Urtica gracilis Ait., *U. major* Kanitz., *U. urens maxima* Blackw. (3, 4).

***Urtica urens* L.**

Urtica minor Fuchs, *U. minor* Moench., *U. urens minima* Dod. (3, 4).

Alcuni nomi comuni

***Urtica dioica* L.**

Brennesselwurz, common nettle, csalángyökér, gazaneh, grande ortie, greater nettle, grosse Brennessel, Haarnesselwurz, Hafnesselwurz, hhurrayq, Nesselwurz, nettle root, ortica, ortie, ortiga, pokrzywa, qurrays, racine d'ortie, raiz de ortiga, stinging nettle, tsuknida, zwyczajna (4-6).

***Urtica urens* L.**

Dwarf nettle, Eiternessel, kleine Brennessel, lesser nettle, ortica minore, ortica piccola, ortie brulante, petite ortie, sha'reláguz, small nettle (4, 6-9).

Areale di diffusione

Urtica dioica è indigena dell'Africa e dell'Asia occidentale, ma ora si trova in tutte le regioni temperate del mondo, in Africa, nel Nord e Sud America, in Asia, in Australia e in Europa (3, 4, 6, 7, 10).

A causa della difficoltà di differenziare botanicamente allo stato spontaneo *Urtica dioica* e *U. urens*, entrambe le specie vengono spesso raccolte insieme. Nonostante le due specie abbiano una distribuzione simile, *U. urens* è divenuta meno diffusa a causa della riduzione del suo habitat (3).

Descrizione

***Urtica dioica* L.**

Pianta erbacea perenne con fusti quadrati, eretti, verdi o porporini, alti da 30 a 150 cm, con radici striscianti; l'intera pianta è ricoperta da peli urticanti. Foglie opposte, cordate alla base, oblunghe od ovate, finemente dentate; faccia superiore verde scura e l'inferiore più chiara. Fiori imperfetti, piccoli, verdi, dioici (la pianta ha fiori maschili o femminili in individui diversi), si presentano in spighe all'ascella delle foglie superiori; i fiori maschili, comunemente chiamati anche "sterili" hanno il perianzio a quattro divisioni e 4 stami, che sono piegati verso l'interno nel boccio; i fiori femminili, comunemente chiamati anche "fertili", hanno il perianzio simile, a circondare un ovario monocarpellare con un singolo ovulo, sormontato da uno stilo con stigma piumoso. Il frutto è una noce (3, 8).

***Urtica urens* L.**

Pianta erbacea annuale che somiglia ad *Urtica dioica*, ma è più piccola (di solito fino a 30 cm di altezza), ha le foglie più piccole, ed i fiori in spighe più corte e per lo più non ramificate; i fiori maschili e femminili appaiono insieme sulla stessa spiga. Glabra a parte i peli urticanti (8, 11).

Parte utilizzata: radici e rizomi essiccati

Aspetto generale

Rizoma cilindrico ed affusolato, talvolta ramificato, fino a 6 mm di spessore nella parte più alta; superficie esterna bruno-giallastra; internodi con profondi solchi longitudinali, dai nodi spuntano numerose radici lisce, molto sottili ma resistenti; nel cilindro corticale, la superficie interna è di color bianco crema intorno alla cavità centrale; frattura dura e fibrosa.

Radice bruno-grigiastra, attorcigliata irregolarmente, spessore di circa 5 mm, evidenti solchi longitudinali; cava in sezione trasversale, superficie di taglio bianca; frattura dura e fibrosa (1, 7).

Proprietà organolettiche

Inodore. Sapore debolmente aromatico, tipicamente amaro (1).

Esame microscopico

Rizoma: sughero sottile costituito da cellule brune a parete sottile, poche file di cellule di parenchima corticale, allungate tangenzialmente, periciclo con fibre abbastanza numerose; fibre usualmente in piccoli gruppi, talora isolate; le singole fibre molto allungate, con parete lignificata molto spessa; alcune cellule del periciclo e della parte più esterna del floema secondario contengono druse abbastanza grandi di ossalato di calcio. Regione del cambio evidente e continua, con sottili raggruppamenti radiali di tessuti vascolari separati da ampi raggi midollari; floema secondario ricco di cellule parenchimat-

che, mentre lo xilema secondario è denso e completamente lignificato; i raggi midollari dello xilema secondario mostrano aree alternate di cellule lignificate e non lignificate; le cellule lignificate hanno le pareti moderatamente ispessite e numerose perforazioni semplici. Midollo costituito da parenchima rotondeggiante, non lignificato.

Radice: sughero molto sottile, felloderma limitato e floema secondario e xilema con aree alternate di parenchima lignificato o non lignificato negli ampi raggi midollari, analogamente al rizoma; resti dello xilema primario al centro, con pochi piccoli vasi (1).

Droga in polvere

Fibrosa e di colore beige chiaro. Frammenti di fibre del periciclo molto allungate, presenti isolate od in gruppi, con pareti spesse e lignificate, vasi dello xilema con punteggiature areolate, associati a fibre a parete ispessita con punteggiatura a fessura; parenchima lignificato, a parete moderatamente ispessita e punteggiata, dai raggi midollari dello xilema; abbondanti cellule parenchimatiche a parete sottile, alcune contenenti grandi druse o cristalli sparsi di ossalato di calcio; frammenti di sughero brunastro (1).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico (1, 2) e cromatografia su strato sottile per determinare la presenza di scopoletina e fitosteroli (2).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microorganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (12)

Materiali organici estranei

Non più del 2% (1)

Ceneri totali

Non più dell'8% (2).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più del 3,5% (1).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 15% (1).

Perdita all'essiccamento

Non più del 12% (2).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (13). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (13) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle piante medicinali (12) e sui residui dei pesticidi (14).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (12).

Altri tests di purezza

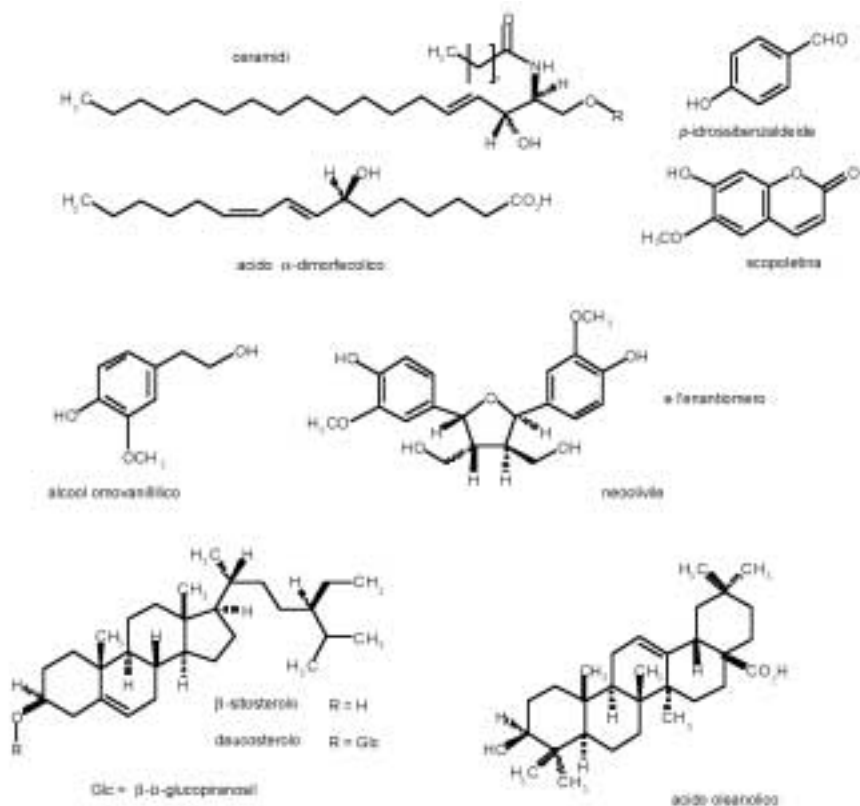
Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

Saggi chimici

In aggiunta alla cromatografia su strato sottile per l'analisi qualitativa (2), sono stati sviluppati metodi immunoenzimatici e di cromatografia liquida ad elevata risoluzione per determinare la concentrazione dell'agglutinina di *Urtica dioica* in Radix Urticae (15, 16). Tuttavia, i limiti di concentrazione di questa sostanza devono ancora essere stabiliti.

Principali costituenti chimici

È stato isolato da Radix Urticae un notevole numero di composti di diverse polarità e appartenenti a varie classi chimiche, inclusi acidi grassi, terpeni, fenilpropani, lignani, cumarine, triterpeni, ceramidi, steroli e lectine. Tra questi composti sono presenti acido ossalico, acido linoleico, 14-ottacosanolo, acido 13-idrossi-9-*cis*,11-*trans*-ottadienoico, acido α -dimorfecolico (acido 9-idrossi-10-*trans*,12-*cis*-ottadecadienoico), scopoletina, *p*-idrossibenzaldeide, alcool omovanillico, β -sitosterolo, stigmasterolo, 24-*R*-etil-5 α -colestano-3 β ,6 α -diolo, campesterolo, daucosterolo (e relativi glicosidi), secoisolariciresinolo-9-*O*- β -D-glucoside, neoolivile, acido oleanolico, acido ursolico, agglutinina di *Urtica dioica* e polisaccaridi RP1-RP5 (3-5, 10, 17-21). Le strutture dei costituenti più rappresentativi sono mostrate qui di seguito



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Trattamento sintomatico delle malattie delle basse vie urinarie (nicturia, poliuria, ritenzione urinaria) risultanti dagli stadi BPH I e II secondo Alken, nei casi nei quali la diagnosi di cancro prostatico è negativa (22-35).

Usi descritti nelle farmacopoe e nei sistemi di medicina tradizionale

Come diuretico e per il trattamento dei reumatismi e della sciatica (6).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Trattamento dell'asma, della tosse, della forfora, del diabete, della diarrea, dell'eczema, della febbre, della gotta, delle emorroidi, dell'epistassi, dello scorbu-

to, dei morsi di serpente e della tubercolosi (5, 6). La pianta è stata anche usata per fermare l'emorragia uterina dopo il parto, per aumentare la lattazione e per stimolare la crescita dei capelli e come vermifugo (5, 6).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antiinfiammatoria

Un estratto con etanolo di *Radix Urticae* ha inibito l'attività dell'elastasi dei leucociti umani e ha ridotto la quantità di enzima rilasciata dai granulociti polimorfonucleati durante la risposta infiammatoria. L'estratto ha inibito anche la degradazione di un substrato peptidico *in vitro* compiuta dall'elastasi dei leucociti umani (IC_{50} 3,6 $\mu\text{g/ml}$) e dall'elastina bovina (IC_{50} 68 $\mu\text{g/ml}$) (36). La somministrazione intragastrica di una frazione polisaccaridica isolata da *Radix Urticae* ai ratti (40 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso fino a 20 ore l'edema della zampa indotto dalla carragenina (21, 37). L'attività dei polisaccaridi è risultata paragonabile a quella dell'indometacina (10 mg/kg di peso corporeo) (21, 37).

Proliferazione dei linfociti

Un estratto acquoso liofilizzato (10 $\mu\text{g/ml}$) e un estratto delle radici con alcool al 40% (100 $\mu\text{g/ml}$) hanno stimolato *in vitro* la proliferazione dei linfociti umani rispettivamente del 63% e del 100% (21, 37). I polisaccaridi isolati da un estratto acquoso delle radici hanno indotto *in vitro* la proliferazione dei linfociti umani (10-100 $\mu\text{g/ml}$) (21, 37). Un estratto delle radici con acetato di etile ha indotto *in vitro* la differenziazione delle cellule della leucemia promielocitica umana HL-60 (DE_{50} 4 $\mu\text{g/ml}$) (38). L'agglutinina di *Urtica dioica* (500 ng/ml) ha tuttavia inibito *in vitro* la proliferazione dei linfociti e il legame del fattore di crescita epidermica con i suoi recettori sulle cellule cancerose epidermoidi A431 (39). Inoltre, la lectina ha mostrato effetti immunomodulatori dose-dipendenti sui linfociti T (21, 37). L'agglutinina di *Urtica dioica* si è legata alla membrana di cellule prostatiche iperplastiche (40) e ha inibito la loro proliferazione (21).

Effetti sull'iperplasia prostatica benigna (BPH)

Effetti sulla sex hormone-binding globulin

La sex hormone-binding globulin (SHBG) è una proteina del plasma sanguigno che si lega agli androgeni e agli estrogeni circolanti, regolando di conseguenza la loro concentrazione in forma libera nel plasma. La membrana plasmatica della prostata umana contiene specifici recettori dell'SHBG e questa proteina sembra avere un ruolo nello sviluppo dell'iperplasia prostatica benigna (BPH). Un estratto con alcool 10% delle radici ha ridotto *in vitro* del 67% la capacità di legame dell'SHBG (isolata dal plasma umano) con il 5 α -diidrottestosterone (41). Un estratto acquoso delle radici (0,6-10,0 mg/ml) ha inibito *in vitro* il legame dell'SHBG marcato con ^{125}I con le membrane della prostata umana (42). Il lignano, il secoisolariciresinolo e una miscela di isomeri dell'acido 13-idrossi-9-*cis*,11-*trans*-ottadecadienoico e l'acido 9-

idrossi-10-*trans*,12-*cis*-ottadecadienoico isolati da un estratto metanolico delle radici hanno ridotto il legame dell'SHBG con il 5 α -diidrotosterone (48). Il secoisolariciresinolo e i suoi principali prodotti di trasformazione intestinale, (-)-3,4-divanilliltetraidrofurano ed enterofurano, hanno spiazzato *in vitro* il legame del 5 α -diidrotosterone con l'SHBG rispettivamente del 60%, 95% e 73% (43).

Attività enzimatica

La somministrazione intragastrica di un estratto delle radici con etanolo al 30% a topi maschi ha inibito le attività della 5 α -riduttasi e della aromatasi (DE₅₀ 14,7 e 3,58 mg/ml rispettivamente) (44). Tuttavia, un estratto idroalcoolico delle radici disciolto in dimetilsolfossido non ha inibito *in vitro* l'attività della 5 α -riduttasi proveniente da cellule di prostata umana (fino a 500 μ g/ml) (45). Un estratto idroalcoolico standardizzato delle radici (IC₅₀ 338 μ g/ml) ha inibito *in vitro* l'attività dell'aromatasi. Una frazione dell'estratto solubile in eptano è risultata l'inibitore più efficace (IC₅₀ 9 μ g/ml) (36). Sia l'acido ursolico sia il 14-ottacosanolo isolati da un estratto metanolico delle radici hanno inibito *in vitro* l'attività dell'aromatasi (46). L'acido 9-idrossi-10-*trans*,12-*cis*-ottadecadienoico isolato dalle radici ha inibito *in vitro* l'attività dell'aromatasi (19). Gli estratti delle radici con butanolo, etere, acetato di etile ed esano hanno inibito del 27,6-81,5% l'attività della Na⁺/K⁺-ATPasi isolata da cellule prostatiche iperplastiche (47). Inoltre, i componenti steroidei delle radici, stigmast-4-en-3-one, stigmasterolo e campesterolo (da 1 μ mol/l a 1 mmol/l) hanno inibito l'attività della Na⁺/K⁺-ATPasi del 23-67% (47).

Effetti sulla crescita della prostata

La somministrazione intragastrica di un estratto con esano delle radici (1,28 g al giorno) a ratti castrati non ha inibito la crescita della prostata stimolata dal testosterone o dal diidrotosterone (45). La somministrazione intraperitoneale di un estratto idroalcoolico delle radici (20 mg/kg di peso corporeo) ha soppresso l'aumento stimolato dal testosterone del peso della prostata e l'attività dell'ornitina decarbossilasi prostatica in ratti castrati (48). La somministrazione orale giornaliera di un estratto idroalcoolico delle radici a cani con BPH (30 mg/kg di peso corporeo) ha diminuito il volume della prostata del 30% dopo 100 giorni di trattamento (49).

L'effetto dei diversi estratti delle radici è stato valutato dopo l'impianto del seno urogenitale fetale nella ghiandola prostatica di un topo adulto. La somministrazione intragastrica di un estratto delle radici con butanolo, cicloesano o acetato di etile (0,25 ml al giorno per 3 settimane) non ha avuto effetto sullo sviluppo della BPH nel topo. Tuttavia, la somministrazione intragastrica della stessa dose di un estratto delle radici con metanolo al 20% ha ridotto lo sviluppo della BPH del 51,4% (50).

Tossicologia

La DL₅₀ per via endovenosa nel ratto di un estratto acquoso o di un infuso delle radici è stata rispettivamente calcolata in 1721 mg/kg di peso corporeo e in 1929

mg/kg di peso corporeo. La somministrazione orale di un infuso delle radici a ratti è stata ben tollerata fino a dosi di 1310 mg/kg di peso corporeo (3).

Farmacologia clinica

Iperplasia prostatica benigna

Studi clinici contro placebo

Tre sperimentazioni cliniche in doppio cieco e contro placebo hanno valutato l'efficacia della somministrazione orale di *Radix Urticae* nel trattamento dei sintomi del tratto urinario inferiore provocati dalla BPH (24, 27, 35). Uno studio ha valutato l'efficacia di un estratto delle radici con metanolo al 20% in 50 soggetti con BPH agli stadi I e II (35). Sono stati osservati un aumento significativo nel volume urinario (fino al 43,7%; $P = 0,027$) e una diminuzione significativa nei livelli sierici dell'SHBG ($P = 0,0005$) nei pazienti trattati per 9 settimane con 600 mg di estratto al giorno. È stato anche osservato nel gruppo dei trattati un modesto aumento dell'8% nel flusso massimo urinario, che tuttavia non è risultato significativo (35). Un altro studio ha valutato l'efficacia di un estratto con metanolo al 20% in 40 soggetti con BPH. Il trattamento per 6 settimane con 1200 mg di estratto al giorno ha diminuito la frequenza delle minzioni e i livelli sierici dell'SHBG (27). Il terzo studio ha valutato l'efficacia di un estratto metanolico nel trattamento di 32 soggetti con BPH allo stadio I (24). Sono stati osservati un aumento del 4-14% nel flusso urinario medio e un decremento del 40-53% nel volume residuo dopo lo svuotamento della vescica nei pazienti trattati per 4-6 settimane con 600 mg di estratto al giorno (24).

Studi clinici non controllati

Numerosi studi clinici non controllati hanno valutato l'efficacia della somministrazione orale di vari estratti di *Radix Urticae* (metanolo al 20% o etanolo al 30-45%) nel trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie (nicturia, poliuria, disuria, ritenzione urinaria) provocati dalla BPH (22, 23, 25, 26, 28-32, 34, 51, 52). Uno studio ha valutato l'efficacia di un estratto delle radici con etanolo al 40% in 67 soggetti con BPH. Il trattamento per 6 mesi con 5 ml al giorno dell'estratto ha diminuito la nicturia e il volume residuo dopo lo svuotamento della vescica, ma non ha ridotto l'ingrossamento della prostata (23). In un altro studio, un estratto delle radici in etanolo al 20% è stato valutato in 89 soggetti con BPH. Il trattamento con 600 mg al giorno ha diminuito dopo 3-24 mesi il volume residuo dopo lo svuotamento della vescica nel 75% dei pazienti (25). In uno studio condotto su 26 soggetti con BPH agli stadi I e II, sono state osservate una diminuzione nel volume della prostata nel 54% dei pazienti trattati e una diminuzione del volume residuo dopo lo svuotamento della vescica nel 75% dopo il trattamento per 3-24 settimane con 1200 mg di estratto metanolico al giorno (26). Dieci pazienti con BPH sono stati trattati per 30 giorni con 30-150 gocce al giorno di un estratto delle radici con etanolo al 45%. Dopo il trattamento, il volume residuo dopo lo svuotamento della vescica è risultato diminuito del

66% (29). In uno studio condotto su 39 soggetti con BPH agli stadi da I a III, sono stati osservati dopo 6 mesi di trattamento con un estratto con metanolo al 20% (600-1200 mg al giorno) un miglioramento del flusso urinario e una riduzione del volume residuo dopo lo svuotamento della vescica, della nicturia e della poliuria nel 95% dei casi (51). Ventisette soggetti con BPH agli stadi I e II sono stati trattati per 3,5 mesi con un estratto delle radici con metanolo al 20%. Il volume residuo post-minzionale è risultato diminuito in modo significativo nel 75% dei pazienti ($P < 0,001$) e il flusso massimo urinario è risultato invece aumentato in modo significativo nel 50% ($P < 0,002$) (52).

Tre studi multicentrici su vasta scala che hanno coinvolto 14033 pazienti con BPH hanno valutato l'efficacia di un estratto con metanolo al 20% (28, 31, 32). In uno studio, è stata osservata una diminuzione della nicturia e della poliuria nel 91% dei pazienti dopo 6 mesi di trattamento (28). In un altro studio, è stata osservata una diminuzione del 50% della nicturia nei pazienti trattati con 1200 mg di estratto al giorno per 10 settimane (31). Nel terzo studio, sono stati osservati significativi miglioramenti sia nel flusso urinario che nel volume residuo dopo lo svuotamento della vescica in 4480 pazienti trattati con 600-1200 mg di estratto al giorno per 20 settimane ($P < 0,01$) (32).

Effetti sulla morfologia della prostata

Tre studi non controllati hanno esaminato l'effetto di vari estratti di *Radix Urticae* con metanolo sulla morfologia della prostata. Sono state raccolte le cellule prostatiche da pazienti con BPH mediante biopsia con ago prima e dopo il trattamento e quindi sono state analizzate per i cambiamenti morfologici. In due degli studi, le cellule sono state prelevate dai pazienti a vari intervalli durante il trattamento (53, 54). Nel terzo studio, le cellule sono state raccolte una volta sola e il trattamento con l'estratto è stato compiuto *in vitro* (55). Nel primo studio, 31 pazienti con BPH agli stadi I e II sono stati trattati oralmente per 20 settimane con 1200 mg al giorno di un estratto delle radici con metanolo al 20%. Le cellule della prostata sono state analizzate ogni 4 settimane mediante microscopia a fluorescenza. Dopo 4-16 settimane di trattamento, sono stati osservati un aumento del volume nucleare come pure un rigonfiamento idropico e la vacuolizzazione del citoplasma (53). Nel secondo studio, le cellule prostatiche provenienti da quattro pazienti con BPH allo stadio I sono state esaminate tramite microscopia elettronica. Dopo 6 mesi di trattamento orale con un estratto con metanolo al 20% (1200 mg al giorno), sono stati osservati una riduzione nell'attività delle cellule della muscolatura liscia e un aumento nell'attività secretoria delle cellule epiteliali ghiandolari (54). Nel terzo studio, le cellule dell'epitelio ghiandolare prostatico prelevate da 33 pazienti con BPH sono state analizzate tramite microscopia a fluorescenza dopo incubazione *in vitro* con un estratto delle radici con metanolo al 20%. Il trattamento con l'estratto ha causato un aumento del volume nucleare, la perdita della cromatina e il rigonfiamento idropico del citoplasma. Inoltre, il numero dei granuli secretori omogenei è risultato ridotto, indicando una diminuzione nell'attività biologica di queste cellule (55).

Controindicazioni

Radix Urticae è controindicata nei casi di allergia nota alle piante della famiglia delle Urticaceae. A causa dei suoi effetti sul metabolismo degli androgeni e degli estrogeni, l'uso di Radix Urticae è controindicato durante la gravidanza, l'allattamento e nei bambini sotto i 12 anni.

Avvertenze

Radix Urticae allevia i sintomi associati con la BPH, ma non ha effetti sul volume della prostata. Se i sintomi peggiorano o non migliorano oppure in caso di sangue nelle urine o ritenzione urinaria acuta, consultare un medico.

Precauzioni

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerperio

Vedi Controindicazioni.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici né sulla carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità.

Reazioni avverse

Gli studi clinici hanno dimostrato che gli estratti di Radix Urticae sono ben tollerati nell'uomo. Sono stati riportati alcuni casi di effetti collaterali gastrointestinali minori e transitori, come diarrea, dolore gastrico e nausea (32, 35), e reazioni allergiche cutanee (32).

Forme di dosaggio

Droga grezza per infusi, estratti idroalcolici (4, 56). Conservare in contenitori ben chiusi, al riparo dalla luce e dall'umidità (2, 13).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 4-6 g di droga o preparazioni equivalenti in infusione (4, 56); 600-1200 mg di estratto con metanolo al 20%, essiccato (5:1) (22, 25, 27, 31,

32); 1,5-1,7 ml di estratto con etanolo al 45% (1:1) (29); 5 ml di estratto con etanolo al 40% (1:5) (17, 23).

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *Deutsches Arzneibuch*. Stuttgart, Deutscher Apotheker Verlag, 1998.
3. Bombardelli E, Morazzoni P. *Urtica dioica* L. *Fitoterapia*, 1997, 68:387-402.
4. Blaschek W et al., eds. *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Folgeband 2: Drogen A-K*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Patten G. *Urtica*, *Australian Journal of Medical Herbalism*, 1993, 5:5-13.
7. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.
8. Grieve M. *A modern herbal*. Vol. II. New York, NY, Dover Publications, 1981.
9. Bedevian AK. *Illustrated polyglottic dictionary of plant names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish languages*. Cairo, Argus & Papazian Press, 1936.
10. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
11. Tutin TG et al., eds. *Flora Europae*. Vol. 4. Cambridge, Cambridge University Press, 1976.
- 12.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
13. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
14. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
15. Willer F, Wagner H, Schecklies E. *Urtica* root extract. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1991, 131:1211-1217.
16. Samtleben R, Boos G, Wagner H. Novel enzyme-linked immunoassay for the quantitation of *Urtica dioica* agglutinin (UDA) in stinging nettle extracts and human excretions. *Phytomedicine*, 1996, 2(Suppl. 1):134.
17. *ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs*. Fascicule 2. Elburg, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1996.
18. Gansser D, Spiteller G. Plant constituents interfering with human sex hormone-binding globulin. Evaluation of a test method and its application to *Urtica dioica* root extracts. *Zeitschrift für Naturforschung*, 1995, 50c:98-104.
19. Kraus R, Spiteller G, Bartsch W (10E,12Z)-9-Hydroxy-10,12-octadecadiensäure, ein Aromatase-Hemmstoff aus dem Wurzelextrakt von *Urtica dioica*. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1990, 12:1205-1214.
20. Schilcher H, Effenberger S. Scopoletin und β -Sistosterol—zwei geeignete Leitsubstanzen für *Urticae radix*. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 1986, 126:79-81.
21. Wagner H et al. Lektine und Polysaccharide—die Wirkprinzipien der *Urtica dioica* Wurzel. In: Boos G, ed. *Benigne Prostatahyperplasie*. Frankfurt, PMI, 1994.
22. Bauer HW et al. Endokrine Parameter während der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie mit ERU. In: Bauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie 19*. Munich, Zuckschwerdt, 1988.
23. Belaiche P, Lievoux O. Clinical studies on the palliative treatment of prostatic adenoma with extract of *Urtica* root. *Phytotherapy Research*, 1991, 5:267-269.

24. Dathe G. Schmid H. Phytotherapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Doppelblindstudie mit Extraktum Radicis Urticae (ERU). *Urologie* [B], 1987, 27:223-226.
25. Djulepa J. Zweijährige Erfahrung in der Therapie des Prosta-Syndroms. *Ärztliche Praxis*, 1982, 34:2199-2202.
26. Feiber H. Sonographische Verlaufsbeobachtungen zum Einfluss der medikamentösen Therapie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). In: Bauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie* 19. Munich, Zuckschwerdt, 1988.
27. Fisher M, Wilbert D. Wirkprüfung eines Phytopharmakos zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH). In: Rutishauser G, ed. *Benigne Prostatahyperplasie III, klinische und experimentelle Urologie* 22. Munich, Zuckschwerdt, 1992:79-83.
28. Friesen A. Statistische Analyse einer Multizenter-Langzeitsudie mit ERU. In: Bauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie* 19. Munich, Zuckschwerdt, 1988:121-130.
29. Goetz P. Die Behandlung der benignen Prostatahyperplasie mit Brennesselwurzeln. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1989, 10:175-178.
30. Sonnenschein R. Untersuchung der Wirksamkeit eines prostatotropen Phytotherapeutikums (Urtica plus) bei benigner Prostatahyperplasie und Prostatitis—eine prospektive multizentrische Studie. *Urologie* [B], 1987, 27:232-237.
31. Stahl HP. Die Therapie prostatistischer Nykturie. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin*, 1984, 60:128-132.
32. Tosch U et al. Medikamentöse Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Euromed*, 1983, 6:1-3.
33. Vahlensieck W. Konservative Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Therapiewoche Schweiz*, 1986, 2:619-624.
34. Vandierendouck EJ, Burkhardt P. Extractum radicis urticae bei Fibromyoadenom der Prostata mit nächtlicher Pollakisurie. *Therapiewoche Schweiz*, 1986, 2:892-895.
35. Vontobel HP et al. Ergebnisse einer Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von ERU-Kapseln in der konservativen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie. *Urologie* [A], 1985, 24:49-51.
36. Koch E. Pharmacology and modes of action of extracts of Plametto fruits (Sabal Fructus), stinging nettle roots (Urticae Radix) and Cucurbitae Peponis Semen) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. In: Loew D, Rietbrock N, eds. *Phytopharmaka in Forschung und klinischer Anwendung*, Darmstadt, Verlag Dietrich Steinkopf, 1995:57-79.
37. Wagner H et al. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine*, 1994, 1:213-224.
38. Suh N et al. Discovery of natural product chemopreventive agents utilizing HL-60 cell differentiation as a model. *Anticancer Research*, 1995, 15:233-239.
39. Wagner H et al. Studies on the binding of *Urtica dioica* agglutinin (UDA) and other lectins in an in vitro epidermal growth factor receptor test. *Phytomedicine*, 1995, 4:287-290.
40. Sinowatz F et al. Zur parakrinen Regulation des Prostatawachstums: besteht eine Wechselwirkung zwischen dem basalen Fibroblasten-Wachstumsfaktor und dem Lektin UDA? In: Boos G, ed. *Benigne Prostatahyperplasie*. Frankfurt, PMI, 1994.
41. Schmidt K. The effect of an extract of Radix Urticae and various secondary extracts on the SHBG of blood plasma in benign prostatic hyperplasia. *Fortschritte der Medizin*, 1983, 101:713-716.

42. Hryb DJ et al. The effects of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Medica*, 1995, 61:31-32.
43. Schöttner M, Gansser D, Spiteller G. Lignans from the roots of *Urtica dioica* and their metabolites bind to human sex hormone-binding globulin (SHBG). *Planta Medica*, 1997 63:529-532.
44. Hartmann RW, Mark M, Soldati F. Inhibition of 5 α -reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin®), a combination of PY 102 (*Pygeum africanum*) and UR 102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine*, 1996, 3:121-128.
45. Rhodes L et al. Comparison of finasteride (Proscar®), a 5 α -reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 α -reductase inhibition. *Prostate*, 1993, 22:43-51.
46. Gansser D, Spiteller G. Aromatase inhibitors from *Urtica dioica* roots. *Planta Medica*, 1995, 61:138-140.
47. Hirano T, Homma M, Oka K. Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na⁺,K⁺-ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Medica*.1994, 60:30-33.
48. Scapagnini U, Friesen A. *Urtica dioica*-Extract und Folgesubstanzen im Tierversuch. *Klinische und Experimentelle Urologie*, 1992, 22:138-144.
49. Daube G. Pilotstudie zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie bei Hunden mit Extractum Radicis Urticae (ERU). In: Bauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie II, klinische und experimentelle Urologie 19*. Munich, Zuckschwerdt, 1988:63-66
50. Lichius JJ, Muth C. The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Medica*, 1997, 63:307-310.
51. Maar K. Rückbildung der Symptomatik von Prostataadenomen. *Fortschritte der Medizin*, 1987, 105:50-52.
52. Romics I. Observations with Bazotona® in the management of prostatic hyperplasia. *International Urology and Nephrology*, 1987, 19:293-297.
53. Ziegler H. Cytomorphological study of benign prostatic hyperplasia under treatment with extract. Radicis Urticae (ERU)–preliminary results. *Fortschritte der Medizin*, 1982, 39:1823-1824.
54. Oberholzer M et al. Elektronenmikroskopische Ergebnisse bei medikamentös behandelter benigner Prostatahyperplasie. In: Nauer HW, ed. *Benigne Prostatahyperplasie*. Munich, Zuckschwerdt, 1986.
55. Ziegler H. Investigations of prostate cells under the effect of extract Radix Urticae (ERU) by fluorescent microscopy. *Fortschritte der Medizin*, 1983, 101:2112-2114.
56. Blumenthal M et al., eds *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Folium Uvae Ursi

Definizione

Folium Uvae Ursi consiste nelle foglie essiccate di *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (Ericaceae) (1-3).

Sinonimi

Arbutus uva-ursi L., *Arctostaphylos media* Greene, *Arctostaphylos officinalis* Wimm., *Arctostaphylos procumbens* Patzke, *mairania uva-ursi* Desv., *Uva-ursi buxifolia* S.F. Gray, *Uva-ursi procumbens* Moench. (4).

Alcuni nomi comuni

Achelblätter, Achelkraut, arberry, arctostaphylos, Bärenkraut, Bärentraube, Bärentraubenblätter, bearberry, bear's grape, Beredruif, berry leaves, brockberry, busserole, coralillo, crowberry, dogberry, enab edhhib, feuille de busserole, feuille de raisin d'ours, folia artostaphyli, folia garjubae, folia uvae-ursi, folia vaccinii ursi, foxberry, gayuba, herba garjubae, hog cranberry, hojas de gayuba, kinnikinnick, leesikas, lisc mażnicy, mealyberry, medveszölölevel, Moosbeerenblätter, mountain box, ptarmigan berry, raisin d'ours, red bearberry, sagochomi, Sandblätter, Steinbeerenblätter, upland cranberry, uva ursi, uvaursina, uwaurushi, Wolfsbeerenblätter (4-6).

Areale di diffusione

Indigena del Nord America, Asia ed Europa settentrionale (6)

Descrizione

Arbusto sempreverde procumbente con fusti striscianti che portano brevi rami ascendenti; i rami hanno foglie che sono da ovate a ovato-spatolate o spatolate. Fiori campanulati, bianco-rosati, ipogini e portati in piccole infiorescenze in cima ai rami; ciascun fiore è costituito da un calice di 5 sepali rossastri, una corolla urceolata, gamopetala ma divisa al margine in 5 corti segmenti riflessi, 10 stami con antere bilobate, ed un pistillo sincarpico di 5 carpelli. Stilo unico, più corto degli stami e terminante in uno stigma a bottone (6).

Parte utilizzata: foglie essiccate

Aspetto generale

Foglia intera o quasi intera; lamina obovata, oblunga o spatolata, lunga 7-30 mm e larga 5-13 mm, apice ottuso od arrotondato, margine intero o lievemente revoluto, base cuneata, che si assottiglia in un picciolo corto (circa 5 mm di lunghezza), lievemente pubescente. Pagina superiore da verde a verde-brunastra, cerosa, lucida e coriacea, finemente corrugata a causa delle depressioni delle nervature centrale e laterali. Pagina inferiore verde-grigiastra, reticolata. Foglie giovani ciliate sul margine, foglie vecchie glabre (1, 3, 6).

Proprietà organolettiche

Odore lievemente aromatico, simile al tè; sapore astringente, amaro (1, 6).

Esame microscopico

Entrambe le epidermidi coperte da cuticola spessa; cellule dell'epidermide superiore rettangolari con pareti dritte, leggermente ispessite e chiaramente perforate e granulose; cellule dell'epidermide inferiore simili ma più piccole; stomi anomocitici numerosi, grandi, solamente sull'epidermide inferiore. Rari tricomi conici, unicellulari, a parete ispessita, sul picciolo e sui margini delle foglie giovani; palizzata costituito usualmente di 3 strati, raramente di più; alcune cellule del lacunare del mesofillo piene di pigmenti bruno-aranciati; cristalli prismatici di ossalato di calcio nelle cellule del parenchima che circondano le strette fibre sclerenchimatiche lignificate associate alle nervature (1).

Droga in polvere

Grigio-verdastra o verde-giallastra. Numerose cellule del mesofillo con cloroplasti e frequentemente masse irregolari di amido; frammenti dei fasci vascolari che mostrano trachee spiralate e fibre sclerenchimatiche lignificate strette associate con fibre contenenti cristalli prismatici monoclinali di ossalato di calcio, di lunghezza fino a 30 µm; epidermide con cellule poligonali ed ampi stomi ellittici di tipo anomocitico, fino a 40 µm di lunghezza, circondati da 5-11 cellule annesse; fibre del periciclo lignificate, di forma irregolare, con pareti spesse, porose, tubercolate ed estremità ricurve; peli tettori unicellulari corti, ondulati o diritti; numerosi frammenti di cellule contenenti una resina bruno giallastra che diviene nero-bluastro al saggio con la soluzione di cloruro ferrico (3, 6).

Tests di identificazione

Esami microscopico e macroscopico e cromatografia su strato sottile per la presenza di arbutina, idrochinone e acido gallico (2, 3).

Tests di purezza

Microbiologia

I tests per gli specifici microrganismi e i limiti della contaminazione microbica sono descritti nelle linee guida dell'OMS sui metodi di controllo della qualità delle piante medicinali (7).

Materiali organici estranei

Non più del 5% di ramoscelli e non più del 3% di altri materiali estranei (2, 3).

Ceneri totali

Non più del 5% (2, 3).

Ceneri insolubili negli acidi

Non più dell'1,5% (2).

Materiali di estrazione solubili in acqua

Non meno del 25% (4).

Perdita all'essiccamento

Non più del 10% (3).

Residui di pesticidi

Il limite massimo raccomandato per i residui di aldrina e di dieldrina è di non più di 0,05 mg/kg (3). Per gli altri pesticidi, consultare la *Farmacopea Europea* (3) e le linee guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (7) e sui pesticidi (8).

Tracce di metalli pesanti

Per l'analisi e i limiti massimi consentiti di tracce di metalli pesanti, consultare la linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (7).

Tracce di radioattività

Se del caso, consultare la sezione relativa all'analisi degli isotopi radioattivi che trovasi nella linea guida dell'OMS sui metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate dalle piante medicinali (7).

Altri tests di purezza

Composizione chimica, ceneri solforiche e materiali di estrazione solubili in alcool da determinare in accordo con le norme nazionali.

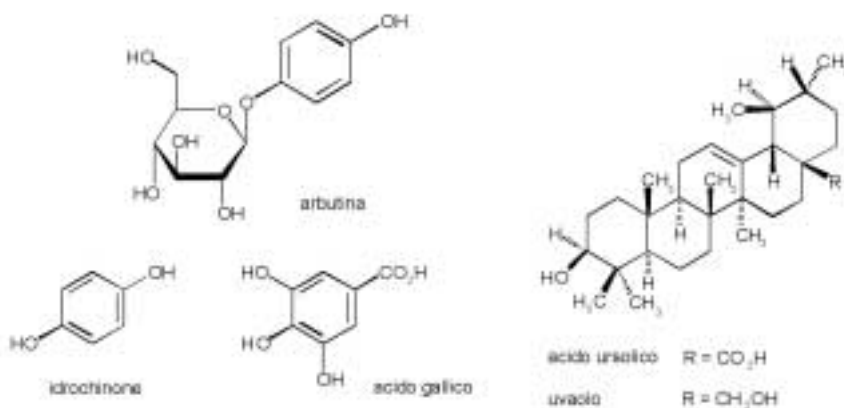
Saggi chimici

Secondo la *Farmacopea giapponese*, contiene non meno del 7% di derivati dell'i-

drochinone calcolati come arbutina anidra (2). Secondo la *Farmacopea Europea*, contiene non meno dell'8% di derivati dell'idrochinone calcolati come arbutina anidra. L'analisi quantitativa viene condotta mediante spettrofotometria a 455 nm (3) o mediante cromatografia liquida ad elevata risoluzione per l'analisi quantitativa dell'arbutina (2), dell'idrochinone e dei relativi derivati (9).

Principali costituenti chimici

Il principale costituente è l'arbutina (5-15%). I correlati derivati dell'idrochinone presenti includono idrochinone e metilarbutina (fino al 4%). L'acido gallico è il maggiore acido carbossilico fenolico, che è presente insieme con galloilarbutina fino al 20% di gallotannini, flavonoidi e triterpeni, principalmente acido ursolico e uvaolo (4, 10-12). Le strutture dei principali costituenti sono riportate qui di seguito.



Usi medicinali

Usi avvalorati da dati clinici

Nessuno.

Usi descritti nelle farmacopee e nei sistemi di medicina tradizionale

Per uso interno, come un leggero antisettico urinario per stati infiammatori moderati del tratto urinario e della vescica, come cistite, uretrite e disuria (11, 13, 14).

Usi descritti nella medicina popolare, non avvalorati da dati sperimentali o clinici

Come diuretico, per stimolare le contrazioni uterine, per trattare il diabete, la debolezza della vista, i calcoli renali o urinari, i reumatismi e le malattie veneree (4, 5, 15). Applicazioni topiche sono state impiegate per la depigmentazione della pelle (15).

Farmacologia

Farmacologia sperimentale

Attività antimicrobica

Un estratto con etanolo al 30% di *Folium Uvae Ursi* ha inibito la crescita *in vitro* di *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* e *Staphylococcus aureus* (16). Tuttavia, gli estratti con etanolo al 95% o con cloroformio non hanno esercitato alcuna attività antibatterica (17, 18). Un estratto acquoso delle foglie ha inibito *in vitro* la crescita dello *Streptococcus mutans* OMZ176 (19). Estratti delle foglie con etanolo ed acetato di etile sono risultati attivi *in vitro* contro *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus faecalis* ed *Enterobacter aerogenes* (20). L'arbutina è responsabile della maggior parte dell'attività antibatterica (21). L'arbutina e l'idrochinone inibiscono la crescita *in vitro* di *Ureaplasma urealyticum* e *Mycoplasma hominis* (22). Dopo l'ingestione delle foglie, l'arbutina viene assorbita dal tratto gastrointestinale e idrolizzata dalla flora intestinale per formare l'aglicone idrochinone (23). L'idrochinone viene a sua volta glucuronato e trasformato in esteri solforici che vengono escreti nelle urine (24, 25). Questi derivati attivi dell'idrochinone esercitano un effetto antisettico ed astringente sulle membrane mucose urinarie quando l'urina è alcalina (pH 8,0). La loro azione antibatterica raggiunge un massimo circa 3-4 ore dopo l'ingestione (13).

Un estratto acquoso delle foglie ha esercitato un'attività antivirale *in vitro* contro il virus dell'Herpes simplex di tipo 2, il virus dell'influenza A2 (Mannheim 57) e il virus vaccinico ad una concentrazione del 10% (26).

Attività antiinfiammatoria

La somministrazione intragastrica al topo di un estratto delle foglie con metanolo al 50% (100 mg/kg di peso corporeo) ha inibito l'infiammazione dell'orecchio indotta da cloruro di picrile (27). Inoltre, l'estratto ha potenziato l'efficacia del prednisolone e del desametasone nel topo (27, 28). Tuttavia, l'arbutina non ha esercitato alcun effetto sull'attività dei due steroidi (28).

Effetti sui livelli del glucosio

La somministrazione delle foglie (6,35% della dieta) a topi trattati con streptozocina per 18 giorni non ha ridotto i livelli plasmatici del glucosio (29).

Effetti sull'escrezione del calcio

L'aggiunta di un infuso delle foglie all'acqua da bere (3 g/l) di ratti alimentati con una dieta standard arricchita di calcio (8 g/kg di peso corporeo) non ha esercitato alcun effetto sull'escrezione urinaria del calcio e sulla diuresi (30).

Attività antitosse

L'arbutina (50-100 mg/kg di peso corporeo, somministrata per via intraperitoneale o intragastrica) è risultata attiva come la codeina (10 mg/kg di peso cor-

poreo, somministrata per via intraperitoneale) come antitosse in gatti non anestetizzati con tosse indotta da fibre di nylon (31).

Effetto sulla depigmentazione della pelle

Gli estratti delle foglie sono stati ampiamente usati in preparazioni cosmetiche per schiarire la pelle, essendo i principi attivi l'idrochinone e i suoi derivati (15).

Tossicità e sovradosaggio

La DL₅₀ orale dell'idrochinone è variata fra 300 e 1300 mg/kg di peso corporeo nei roditori e nei cani, ma è risultata solo di 42-86 mg/kg di peso corporeo nei gatti. L'esposizione acuta di ratti ad alte dosi di idrochinone (superiori a 1300 mg/kg di peso corporeo) ha causato gravi effetti sul sistema nervoso centrale, inclusi ipereccitabilità, tremore, convulsioni, coma e morte (32).

Farmacologia clinica

Attività antibatterica

In uno studio non controllato, sono stati raccolti campioni di urine da volontari sani tre ore dopo la somministrazione orale di 0,1 o 1,0 g di arbutina. I campioni di urine (portati a pH 8,0) e 20 composti ad attività antibatterica (alla loro usuale concentrazione urinaria) sono stati saggiati *in vitro* usando 74 ceppi di batteri, inclusi *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Solo l'arbutina (presente nei campioni di urine raccolti dopo somministrazione di 1,0 g di arbutina), la gentamicina e l'acido nalidixico sono risultati attivi contro tutti i ceppi saggiati (24). La somministrazione orale di 800 mg di arbutina o di un infuso delle foglie contenente una quantità equivalente di arbutina a volontari sani ha esercitato una forte attività antibatterica, come misurato nei campioni di urine dopo che il loro pH era stato portato ad 8,0 (25).

Controindicazioni

Durante la gravidanza (33) o l'allattamento o nei bambini al di sotto dei 12 anni (13). *Folium Uvae Ursi* è anche controindicata nei pazienti con malattie renali (12).

Avvertenze

Folium Uvae Ursi non deve essere usata per periodi prolungati. Pazienti con sintomi persistenti di infezione del tratto urinario devono consultare un medico. L'uso di *Folium Uvae Ursi* può causare una colorazione marrone-verdastra delle urine, che si scurisce se esposta all'aria a causa dell'ossidazione dell'idrochinone.

Precauzioni

Interazioni con altri farmaci

Folium Uvae Ursi non deve essere somministrata con cibi o medicine che acidificano l'urina.

Carcinogenesi, mutagenesi, effetti sulla fertilità

Folium Uvae Ursi non è risultata mutagena nel test di Ames eseguito sui ceppi di *S. typhimurium* TA98 o TA 100 (34, 35). Anche l'idrochinone non è risultato mutageno nello stesso test eseguito sui ceppi di *S. typhimurium* TA98, TA 100, TA 1535 o TA 1537, con o senza attivazione metabolica (36).

Benché gli estratti delle foglie sembra non debbano essere cancerogeni, esiste qualche evidenza che l'idrochinone è cancerogeno. Il trattamento di ratti F344/N con idrochinone ha provocato un marcato incremento di adenomi delle cellule tubulari renali nei maschi e un aumento di cellule mononucleari leucemiche nelle femmine. Qualche evidenza di attività cancerogena dell'idrochinone è stata anche osservata in topi femmina B6C3F₁, come mostrato da un aumento dei neoplasmi epatocellulari, principalmente di tipo adenomatoso. Tuttavia, non è risultata l'evidenza di attività cancerogena quando un estratto acquoso delle foglie è stato somministrato a topi maschi B6C3F₁ (trattati per sonda gastrica con 50-100 mg di estratto per kg di peso corporeo) (36). Le fonti di esposizione all'idrochinone per l'uomo (incluse quelle ambientali) sono state oggetto di una rassegna, assieme ai dati sulla sua cinetica e il suo metabolismo e i suoi effetti sugli animali e sugli uomini stessi (32).

L'arbutina è stata somministrata per via sottocutanea a dosi giornaliere di 25, 100 o 400 mg/kg di peso corporeo a ratti maschi prima dell'accoppiamento e a ratti femmine durante la gravidanza e l'allattamento. Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità riproduttiva dei ratti maschi e femmine, né sullo sviluppo della prole a dosi fino a 100 mg/kg di peso corporeo. È stata osservata tossicità fetale a dosi di 400 mg/kg di peso corporeo (37).

Gravidanza: effetti teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Gravidanza: effetti non teratogeni

Vedi Controindicazioni.

Puerperio

Vedi Controindicazioni.

Uso pediatrico

Vedi Controindicazioni.

Altre precauzioni

Non sono disponibili informazioni riguardanti precauzioni generali o specifiche da adottare per evitare interazioni con farmaci o con tests diagnostici.

Reazioni avverse

L'uso interno di Folium Uvae Ursi può causare nausea e vomito dovuti ad irritazione gastrica causata dall'alto contenuto di tannino (13, 38). La concentra-

zione di idrochinone nelle preparazioni topiche è limitata al 2% in Nigeria, nel Regno Unito e negli Stati Uniti d'America, dopo la segnalazione che preparazioni contenenti più del 2% di idrochinone hanno causato in Sud Africa ocronosi esogena in donne di colore (39). L'applicazione topica di preparazioni contenenti meno del 3% di idrochinone in basi diverse ha causato effetti trascurabili in volontari maschi di diversi gruppi etnici. Tuttavia, esistono segnalazioni di casi che descrivono come creme per schiarire la pelle contenenti idrochinone al 2% abbiano prodotto leucoderma e anche ocronosi. L'idrochinone (a una concentrazione dell'1% in soluzione acquosa o al 5% in una crema) ha causato eritema e dermatite allergica da contatto (32).

Forme di dosaggio

La droga grezza per infusioni o macerati a freddo, estratti e forme solide per somministrazione orale (13). Conservare in un contenitore ben chiuso, al riparo dalla luce (3).

Posologia

(Se non indicato altrimenti)

Dose giornaliera: 3 g di droga grezza in 150 ml di acqua come infuso o macerato a freddo fino a tre o quattro volte al giorno; 400-850 mg di derivati dell'idrochinone. Altre preparazioni di conseguenza, calcolate come arbutina (12, 13).

I pazienti devono evitare cibi altamente acidi, come frutta acida o succo di frutta, durante il trattamento (25, 40) ed essere consigliati di bere liquidi in abbondanza.

Bibliografia

1. *British herbal pharmacopoeia*. London, British Herbal Medicine Association, 1996.
2. *The Japanese pharmacopoeia*, 13th ed. (English ed.). Tokyo. Ministry of Health and Welfare, 1997
3. *European pharmacopoeia*, 3rd ed. Strasbourg, Council of Europe, 1996.
4. Hänsel R et al., eds *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Bd. 6: *Drogen P-Z*, 5th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
5. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL, February 9, 1998. production (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network (STN) of Chemical Abstracts Services).
6. Youngken HW. *Textbook of pharmacognosy*, 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston, 1950.
- 7.* *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
8. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97,7).
9. Sticher O, Soldati F, Lehmann D. High-performance liquid chromatographic separation and quantitative determination of arbutin, methylarbutin, hydroquinone and hydroquinone monomethylether in *Arctostaphylos*, *Bergenia*, *Calluna* and *Vaccinium* species. *Planta Medica*, 1979, 35:253-261.
10. Bruneton J. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Paris, Lavoisier, 1995.
11. Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994.

12. ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs. Fascicule 5. Devon, European Scientific Cooperative on Phytotherapy, 1997.
13. Blumenthal M et al., eds. *The complete German Commission E monographs*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
14. Stammwitz U. Pflanzliche Hamwegs-Desinfizieren—heute noch aktuell. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 1998, 19:90-95.
15. Scarpa A, Guerri A. Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderma populations. *Journal of Ethnopharmacology*, 1987, 19:17-36.
16. Leslie GB. A pharmacometric evaluation of nine bio-strath herbal remedies. *Medita*, 1978, 8:3-19.
17. Rios JL et al. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area. *Journal of Ethnopharmacology*, 1987, 21:139-152.
18. Gottshall RY et al. The occurrence of antibacterial substances active against *Mycobacterium tuberculosis* in seed plants. *Journal of Clinical Investigation*, 1949, 28:920-923.
19. Namba T et al. Studies on dental caries prevention by traditional Chinese medicines. Part I. Screening of crude drugs for antibacterial action against *Streptococcus mutans*. *Shoyakugaku Zasshi*, 1981, 35:295-302.
20. Holopainen M et al. Antimicrobial activity of some Finnish ericaceous plants. *Acta Pharmaceutica Fennica*, 1988, 97:197-202.
21. Jahodar L et al. Antimikrobiální působení arbutinu a extraktu z listu medvědice léčivé in viro. *Ceskoslovenska Farmacia*, 1985, 34:174-178.
22. Robertson JA, Howard LA. Effect of carbohydrates on growth of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 1987, 25:160-161.
23. Paper DH et al. Bioavailability of drug preparations containing a leaf extract of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Sprengl. (*Uvae ursi folium*). *Pharmacy and Pharmacology Letters*, 1993, 3:66.
24. Kedzia B et al. Antibacterial action of urine containing arbutin metabolic products. *Medycyna Doswiadczalna i Mikrobiologia*, 1975, 27:305-314.
25. Frohne D. Untersuchungen zur Frage der hamdesindizierenden Wirkungen von Bärentraubenblatt-Extrakten. *Planta Medica*, 1970, 18:23-25.
26. May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1-7.
27. Kubo M et al. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng I. Combined effect of 50% methanolic extract of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng (bearberry leaf) and prednisolone on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi*, 1990, 110:59-67.
28. Matsuda H et al. Pharmacological study on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethasone on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi*, 1990, 110:68-76.
29. Swanson-Flatt SK et al. Evaluation of traditional plant treatments for diabetes: studies in streptozotocin-diabetic mice. *Acta Diabetologia*, 1989, 26:51-55.
30. Grases F et al. Urolithiasis and phytotherapy. *International Urology and Nephrology*, 1994, 26:507-511.
31. Strapkova A et al. Antitussive effect of arbutin. *Pharmazie*, 1991, 46:611-612.
32. *Hydroquinone*. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Environmental Health Criteria, No. 157).
33. *Expert Advisory Committee in Herbs and Botanical Preparations Report*. Ottawa, Canadian Health Protection Branch, 1986.

34. Morimoto I et al. Mutagenicity screening of crude drugs with *Bacillus subtilis* rec-assay and *Salmonella*/microsome reversion assay. *Mutation Research*, 1982. 97:81-102.
35. Yamamoto H et al. Studies on the mutagenicity of crude drug extracts. I. *Yakugaku Zasshi*, 1982, 102:596-601.
36. *Toxicology and carcinogenesis studies of hydroquinone* (CAS No. 123-34-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). Washington, DC, department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1989 (National Toxicology Program Technical Report Series, No. 366).
37. Itabashi M et al. Reproduction study in rats by subcutaneous administration. *Iyakuhi Kenkyu*, 1988, 19:282-297.
38. Frohne D. Bärentraube. In Wichtl M, ed. *Teedrogen*, 2nd ed. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989:72-74.
39. Williams H. Skin-lightening cremas containing hydroquinone. The case for a temporary ban. *British Medical Journal.*, 1992, 305:903-904.
40. Frohne D. *Arctostaphylos uva-ursi*: die Bärentraube. *Zeitschrift der Phytotherapie*, 1986, 7:45-47.

* La linea guida è disponibile anche nell'edizione Italiana pubblicata su licenza dalla Società Italiana di Fitoterapia.

Allegato 1

Partecipanti alla Seconda WHO Consultation on Selected Medicinal Plants

Ravello (Salerno), Italia, 1-5 Marzo 1999

- Dr Peter Chan, Therapeutic Products Programme, Canadian Health Ministry, Ottawa, Ontario, Canada
- Dr Thamkamol Chanprapaph, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand
- Ms Chu Swee Seng, Pharmaceutical Department, Ministry of Health, Singapore
- Professor Ding Anwei, Dean, The College of Chinese Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, China
- Professor Elaine Elisabetsky, Department of Pharmacology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre RS, Brazil
- Professor Norman R. Famsworth, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA
- Professor Hassan Farsam, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Teheran University of Medical sciences, Teheran, Islamic Republic of Iran
- Professor Bohdan A. Fitak, Department of Drug Analysis, Medical University, Warsaw, Poland
- Professor Harry H.S. Fong, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA
- Dr Motasim Habiballah, Director, Zayed Complex for Herbal Research and Traditional Medicine, Ministry of Health, Abu Dhabi, United Arab Emirates
- Dr Djoko Hargono, Former Head, Directorate General of Drugs and Food Control, Ministry of Health, Jakarta, Indonesia
- Professor Konstantin Keller, Director, Institute for Drug and Medical Devices, Federal Health Office, Berlin, Germany
- Professor Fritz H. Kemper, Environmental Specimen Bank for Human Tissues and Data Bank, University of Münster, Münster, Germany
- Professor Gail B. Mahady, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA
- Mr Isaac Mayeng, Senior Medicine Control Officer, Medicine Administration: Complementary Medicines, Department of Health, Pretoria, South Africa
- Professor Nguyen Gia Chan, Director, Institute of Materia Medica, Hanoi, Viet Nam
- Professor Tamas Paal, Director-General, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary
- Professor Francesco De Simone, Preside, Facoltà di Farmacia, Università di Salerno, Fisciano, Salerno, Italia
- Professor Umberto Solimene, Direttore, Centro di Ricerca in Bioclimatologia, Biotecnologie e Medicina Naturale, Università Statale di Milano, Milano, Italia
- Professor Charles Wambebe, Director-General, National Institute for Pharmaceutical Research and Development, Federal Ministry of Science and Technology, Abuja, Nigeria

Segretariato dell'OMS

Dr Chen Keng, Regional Advisor, Traditional Medicine, WHO Regional Office for the Western Pacific, Manila, Philippines

Dr Hans Hogerzeil, Acting Team Coordinator, Policy, Access and Rational Use, Department of Essential Drugs and Other Medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms Yukiko Maruyama, Technical Officer, Traditional Medicine, Department of Essential Drugs and Other Medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Xiaorui Zhang, Acting Team Coordinator, Traditional Medicine, Department of Essential Drugs and other Medicines, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Allegato 2

Indice cumulativo (in ordine alfabetico secondo il nome della pianta)

Al fine di favorire gli utilizzatori del volume 2, in questo indice sono inserite anche le monografie del volume 1. I numeri in grassetto che precedono i numeri della pagina indicano il volume in cui le monografie si trovano. **Le monografie sono elencate in ordine alfabetico della pianta.**

A

Bulbus Allii Cepae, **1**, 5
Bulbus Alii Sativi, **1**, 16
Aloe, **1**, 33
Aloe Vera Gel, **1**, 43
Radix Altheae, **2**, 5
Herba Andrographidis, **2**, 12
Radix Angelicae Sinensis, **2**, 25
Radix Astragali, **1**, 50

B

Fructus Bruceae, **1**, 59
Radix Bupleuri, **1**, 67

C

Flos Calendulae, **2**, 35
Flos Caryophylli, **2**, 45
Herba Centellae, **1**, 77
Flos Chamomillae, **1**, 86
Rhizoma Cimicifugae Racemosae, **2**, 55
Cortex Cinnamoni, **1**, 95
Rhizoma Coptidis, **1**, 105
Folium cum Flore Crataegi, **2**, 66
Rhizoma Curcumae Longae, **1**, 115

E

Radix Echinaceae, **1**, 125
Herba Echinaceae Purpureae, **1**, 136
Radix Eleutherococci, **2**, 83
Herba Ephedrae, **1**, 145
Aetheroleum Eucalypti, **2**, 97
Folium Eucalypti, **2**, 106

F

Cortex Frangulae, **2**, 114

G

Folium Ginkgo, **1**, 154
Radix Ginseng, **1**, 168
Radix Glycyrrhizae, **1**, 183

H

Folium et Cortex Hamamelidis, **2**, 124
Semen Hippocastani, **2**, 137
Herba Hyperici, **2**, 49

M

Aetheroleum Melaleucaae Alternifoliae, **2**, 172
Folium Melissa, **2**, 180
Aetheroleum Menthae Piperitae, **2**, 188
Folium Menthae Piperitae, **2**, 199

O

Folium Ocimi Sancti, **2**, 206
Oleum Oenotherae Biennis, **2**, 217

P

Radix Peoniae, **1**, 195
Rhizoma Piperis Methystici, **2**, 231
Semen Plantaginis, **1**, 202
Radix Platycodi, **1**, 213
Cortex Pruni Africanae, **2**, 246

R

Radix Rauwolfiae, **1**, 221
Cortex Rhamni Purshianae, **2**, 259
Rhizoma Rhei, **1**, 231

S

Flos Sambuci, **2**, 269
Radix Senegae, **2**, 273
Folium Sennae, **1**, 241
Fructus Sennae, **1**, 250
Fructus Serenoae Repentis, **2**, 285
Fructus Silybi Mariae, **2**, 300

T

Herba Tanaceti Parthenii, **2**, 317
Herba Thymi, **1**, 259

U

Radix Urticae, **2**, 329
Folium Uvae Ursi, **2**, 342

V

Radix Valerianae, **1**, 267

Z

Rhizoma Zingiberis, **1**, 277

Allegato 3

Indice cumulativo (in ordine alfabetico secondo il nome della parte della pianta utilizzata)

Al fine di favorire gli utilizzatori del volume 2, in questo indice sono inserite anche le monografie del volume 1. I numeri in grassetto che precedono i numeri della pagina indicano il volume in cui le monografie si trovano. **Le monografie sono elencate in ordine alfabetico della parte della pianta utilizzata.**

- Aetheroleum
 Eucalypti, **2**, 97
 Melaleucaea Alternifoliae, **2**, 172
 Menthae Piperitae, **2**, 188
- Bulbus
 Allii Cepae, **1**, 5
 Allii Sativi, **1**, 16
- Cortex
 Cinnamomi, **1**, 95
 Frangulae, **2**, 114
 Hamamelidis, **2**, 124 (vedi anche Folium)
 Pruni Africanae, **2**, 246
 Rhamni Purshianae, **2**, 259
- Flore
 Crataegi, **2**, 66 (vedi anche Folium)
- Flos
 Calendulae, **2**, 35
 Caryophylli, **2**, 45
 Chamomillae, **1**, 86
 Sambuci, **2**, 269
- Folium
 Crataegi, **2**, 66 (vedi anche flore)
 Eucalypti, **2**, 106
 Ginkgo, **1**, 154
 Hamamelidis, **2**, 124 (vedi anche Cortex)
 Melissae, **2**, 180
 Menthae Piperitae, **2**, 188
 Ocimi Sancti, **2**, 206
- Sennae, **1**, 241
Uvae Ursi, **2**, 342
- Fructus
 Bruceae, **1**, 59
 Sennae, **1**, 250
 Serenoae Repentis, **2**, 285
 Silybi Mariae, **2**, 300
- Gel
 Aloe Vera, **1**, 43
- Herba
 Andrographidis, **2**, 12
 Centellae, **1**, 77
 Echinaceae Purpureae, **1**, 136
 Ephedrae, **1**, 145
 Hyperici, **2**, 149
 Tanacetii Parthenii, **2**, 317
 Thymi, **1**, 259
- Oleum
 Oenotherae Biennis, **2**, 217
- Radix
 Altheae, **2**, 5
 Angelicae Sinensis, **2**, 25
 Astragali, **1**, 50
 Bupleuri, **1**, 67
 Echinaceae, **1**, 125
 Eleutherococci, **2**, 83
 Ginseng, **1**, 168
 Glycyrrhizae, **1**, 183
 Paeoniae, **1**, 195
 Platycodi, **1**, 213

- Rauwolfiae, **1**, 221
- Senegae, **2**, 276
- Urticae, **2**, 329
- Valerianae, **1**, 267
- Rhizoma
 - Cimicifugae Racemosae, **2**, 55
 - Coptidis, **1**, 105
 - Curcumae Longae, **1**, 115
 - Piperis Methystici, **2**, 231
- Rhei, **1**, 231
- Zingiberis, **1**, 277
- Semen
 - Hippocastani, **2**, 137
 - Plantaginis, **1**, 202
- Succo essiccato delle foglie
 - Aloe, **1**, 33

WHO monographs on selected medicinal plants, Vol. 1.

1999 (v + 289 pages)

Quality control methods for medicinal plant materials.

1998 (viii + 115 pages)

Basic tests for drugs: pharmaceutical substances, medicinal plant materials and dosage forms.

1998 (iii + 91 pages)

**General guidelines for methodologies
on research and evaluation of traditional medicine.**
2000 (vi + pages; document WHO/EDM/TRM/2000.1)

**Research guidelines for evaluating
the safety and efficacy of herbal medicines.**
WHO Regional Office for the Western Pacific, 1993
(v + 86 pages)

WHO Traditional Medicine Strategy: 2002-2005.
2002 (vii + 61 pages; Document WHO/EDM/TRM/2002.1)

Medicinal Plants in China.
WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 2, 1989
(327 pages, 151 colour plates)

Medicinal Plants in the Republic of Korea.
WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 21, 1998
(ix + 316 pages, 336 colour plates)

Medicinal Plants in the South Pacific.
WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 19, 1998
(xvii + 254 pages, 102 colour plates)

Medicinal Plants in Viet Nam.
WHO Regional Publications, Western Pacific Series, No. 3, 1990
(410 pages, 200 colour plates)

EDIZIONI ITALIANE DI PUBBLICAZIONI OMS CURATE DALLA S.I.FIT.

OMS: monografie di piante medicinali, Vol. 1.

2002 (vi + 288 pagine)

**Metodi per il controllo della qualità delle sostanze ricavate
dalle piante medicinali.**

2003 (viii + 115)

Il primo volume originale delle *Monografie di piante medicinali dell'OMS*, contenente 28 monografie, è stato pubblicato nel 1999; l'edizione italiana dello stesso volume è stata pubblicata nel 2003. Questo secondo volume dell'edizione italiana, tratto dalla versione originale pubblicata dall'OMS nel 2002, contiene una addizionale raccolta di 30 monografie che riportano i dati utili per il controllo di qualità e per l'impiego di specifiche piante medicinali.

Ogni monografia si compone di due parti, la prima delle quali fornisce i dati di farmacopea necessari per l'assicurazione della qualità, incluse le caratteristiche botaniche, i tests di identificazione, i requisiti di purezza, i saggi chimici e i principali costituenti chimici. La seconda parte, redatta sulla base di un'estesa analisi della letteratura scientifica, descrive le applicazioni terapeutiche delle sostanze vegetali assieme a dettagliate informazioni farmacologiche e fornisce sezioni dedicate alle controindicazioni, alle precauzioni, alle reazioni avverse ed ai dosaggi. È inserito anche l'indice cumulativo di entrambi i volumi 1 e 2.

Secondo le intenzioni dell'OMS, lo scopo di queste monografie è quello di promuovere l'armonizzazione internazionale per ciò che attiene al controllo della qualità e all'uso dei farmaci vegetali e di servire da modello per la redazione di monografie o formulari nazionali. Le monografie in questione costituiscono un valido riferimento scientifico per le autorità regolatorie in campo farmaceutico, per i medici, per i farmacisti, per i produttori e per i ricercatori e possono essere di interesse anche per il pubblico in generale.

Prezzo: € 65,00