

G. Spignoli *Medico Chirurgo Specialista in Farmacologia*

V. Mercati *Dott.ssa in Chimica e Tecnologia Farmaceutica*

E. Boncompagni *Dott.ssa in Chimica e Tecnologia Farmaceutica*

Guida Bibliografica

ai più noti fitoterapici

ABOCA
1999

I suggerimenti sull'utilizzo di fitoterapici naturali contenuti in questo libro
non sostituiscono in alcun modo il parere del medico.

Gli Autori e l'Editore declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze,
ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro sempre possibili.

1° Edizione – Marzo 1999

Copyright © 1999 – Aboca s.s., Loc. Aboca, 52037 Sansepolcro (AR)
Tel. (0575)7461 - Fax (0575)749130

PREFAZIONE

Questo libro vuole mettere a disposizione dei Sig.ri Medici, Farmacisti, Erboristi e di ogni altro operatore sanitario, una guida aggiornata, razionale e di rapida consultazione, alle caratteristiche botaniche, alle attività biologiche ed agli impieghi clinici dei più noti fitoterapici e di altri prodotti naturali, utilizzati con finalità salutistiche nella *medicina popolare* e nella *medicina non convenzionale*.

Gli Autori hanno raccolto ed esaminato la letteratura scientifica di 54 piante e prodotti naturali, pubblicata sulle più autorevoli riviste internazionali di botanica, farmacologia, tossicologia e clinica, dagli inizi degli anni '70 alla data di stesura del libro (Marzo 1999), e recensita dalle più rilevanti banche-dati attualmente a disposizione dei ricercatori (Medline, Toxline, Chemical Abstract, etc). Per gli usi dei prodotti nella *medicina popolare* e nella *medicina tradizionale*, gli Autori hanno fatto riferimento a tre opere che, per la loro sistematicità e metodologia scientifica, rappresentano una pietra miliare per ogni operatore nel settore della fitoterapia, e che costituiscono la base stessa dalla quale questo libro ha preso origine:

- § Benigni R, Capra C, Cattorini PE. Piante medicinali: chimica, farmacologie e terapia. Invernì & Della Beffa, Milano, 1962.
- § Max Wichtl. Teedrogen, OEMF, Milano, 1993.
- § Rudolf F. Weiss. Trattato di fitoterapia. Edizioni Aporie, Roma, 1996.

Altre opere più recenti, frequentemente consultate ed utilizzate per il nostro libro, sono state:

- § Adverse Effects of Herbal Drugs. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin,, 1992.
- § Leung AY, Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics. John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996.
- § Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. A guide for Health-Care Professionals. The Pharmaceutical Press, London, 1996.
- § Riva E. L'Universo delle Piante Medicinali. Trattato Storico, Botanico e Farmacologico di 400 Piante di Tutto il Mondo. Ghedina & Tassotti Editori, Bassano del Grappa, 1995.
- § REFIT Repertorio Farmaceutico, 2° Edizione, OEMF, Milano, 1996.

Attraverso una analisi della letteratura – che gli Autori si augurano risultare per il Lettore altrettanto rigorosa di quanto voleva essere nelle loro intenzioni – il libro cerca di razionalizzare l’impiego dei prodotti trattati, limitandolo a quelle condizioni per le quali esistono dati biochimici, farmacologici o clinici, sufficienti a dimostrarne l’efficacia o, quanto meno, a fornire una base scientifica e razionale al loro uso. Gli Autori hanno anche ritenuto interessante citare dati sperimentali (generalmente, recenti) che suggeriscono attività nuove o poco conosciute di alcuni fitocomplessi, le quali – se opportunamente confermate in futuro da ulteriori ricerche – potrebbero aprire la strada a usi diversi ed innovativi.

Le sintetiche monografie dei 54 prodotti che costituiscono il libro, si articolano in una scheda riassuntiva dei principali dati botanici, biochimico-farmacologici e clinici, ed in una successiva analisi più dettagliata della letteratura suddivisa per composizione ed attività del fitocomplesso. Un indice analitico per attività conclude il libro, che dovrebbe così risultare di facile e rapida consultazione.

A piè di pagina gli Autori hanno riportato le citazioni bibliografiche dalle quali i dati scientifici esposti sono stati tratti, per dare al Lettore la possibilità di verificare personalmente l’esattezza delle affermazioni e di farsi – se crede – un’opinione diversa, probabilmente più valida, certamente altrettanto rispettabile di quella degli Autori.

In altre parole, gli Autori non hanno voluto obbligare il Lettore ad accettare “fideisticamente” quanto da loro affermato, come accade quotidianamente su libri, giornali o periodici, con un metodo che, non solo non ha niente a che vedere con la scienza, ma contribuisce ad alimentare – a torto o a ragione – quell’alone di indeterminatezza e di scetticismo che circonda la fitoterapia in molti settori del mondo sanitario. Al contrario, gli Autori hanno cercato di mettere il Lettore nelle condizioni di approfondire le proprie conoscenze, di fare lo stesso cammino degli Autori e di crearsi una sua propria ed autonoma convinzione sulla validità (o sulla non validità) della fitoterapia.

Gli Autori si augurano che il libro corrisponda quanto più possibile alle loro intenzioni e, soprattutto, alle aspettative del Lettore.

Sansepolcro, 10 Marzo 1999

Gli Autori

INDICE

Monografie	"	1
Acerola.....	"	3
Aglio	"	7
Alga bruna.....	"	17
Ananas.....	"	23
Artiglio del diavolo.....	"	27
Baccello di fagiolo.....	"	33
Bardana	"	37
Betulla	"	43
Biancospino	"	47
Borragine	"	55
Carbone vegetale	"	63
Carciofo.....	"	67
Carota.....	"	73
Centella	"	77
Crisantello americano.....	"	83
Damiana	"	87
Echinacea	"	89
Eleuterococco	"	95
Enothera	"	101
Equisetо.....	"	111
Escolzia.....	"	117
Fegato di merluzzo	"	121
Fieno greco	"	125
Finocchio	"	131
Garcinia.....	"	135
Germe di grano	"	139

Gingko biloba	"	145
Ginseng	"	165
Glucomannano	"	187
Guaranà	"	195
Gymnema	"	199
Iperico	"	205
Kawa kawa	"	211
Lievito di birra vivo	"	219
Lievito di birra secco	"	223
Melissa	"	227
Miglio	"	231
Mirtillo	"	235
Olio di pesce	"	239
Ortica	"	245
Pappa reale	"	251
Passiflora	"	257
Pilosella	"	263
Propoli	"	265
Ribes nero olio	"	271
Ribes nero	"	275
Rosa canina	"	279
Spirulina	"	283
Tarassaco	"	289
The verde	"	293
Uncaria	"	299
Uva ursina	"	303
Valeriana	"	307
Vite rossa	"	313
<i>Indice analitico delle attività, delle patologie e delle specie botaniche citate.....</i>	"	317

INDICE ANALITICO DELLE ATTIVITÀ, DELLE PATOLOGIE E DELLE SPECIE BOTANICHE CITATE

- Acerola, 3-6
Acidi grassi essenziali (integrazione di), 57, 103, 240, 272
Acido γ -linolenico (integrazione di acidi grassi ω -6), 57, 103, 272
Acne, 37, 40, 223, 224
Adattogena (attività), 95, 96, 165, 169
Afrodisiaca (attività), 87, 88
Aglio, 7-16
Alga bruna, 17-21
Allergia, 163, 275, 276
Allium sativum L., 7-16
Amorphophallus konjac Koch., 187-193
Analgesica (attività), 28, 119, 229, 248
Ananas sativus Schult. F. (sin. *Ananas comosus* L. Merr.), 23-26
Ananas, 23-26
Ansia, 52, 118, 206, 211, 213, 227, 228, 257, 259, 308
Antiaggregante piastrinica (attività), 13, 60, 145, 148, 179, 241
Antiallergica (attività), 163, 275, 276
Antiaritmica (attività), 31, 47, 48, 242
Antibatterica (attività), 16, 20, 93, 237, 253, 264, 267, 304
Anticoagulante (attività), 19
Antiedematoso (attività), 25, 44, 79, 237, 314
Antielminta (attività), 16
Antinfiammatoria (attività), 25, 28, 58, 59, 93, 107, 229, 247, 268, 273, 276, 301, 304
Antiossidante (attività), 4, 40, 74, 123, 141, 148, 154, 159, 162, 184, 238, 268, 277, 280, 295
Antireumatica (attività), 27, 28, 247, 301
Antitrombotica (attività), 13
Antiurolitiasica (attività), 40, 114, 291
Antivirale (attività), 20, 93, 230, 265, 266, 302
Appetito (disturbi dello), 126, 252
Arctium lappa L., 37-41
Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., 303-305
Aritmie, 47, 48
Arteriopatie periferiche, 15, 60, 150, 159
Artrite psoriasica, 107
Artrite reumatoide, 61, 107, 248, 269
Artiglio del diavolo, 27-31
Asma bronchiale, 163, 276
Astenia, 88, 95, 96, 126, 143, 165, 169, 195, 196, 225, 251, 252, 295
Astringente (attività), 76, 237
Aterosclerosi, 9, 52, 60, 145, 150, 182, 191, 296

Attenzione (deficit della), 145, 151, 154, 158, 165, 171, 195, 196
Baccello di Fagiolo, 33-35
Bardana, 37-41
Betula pendula Roth., 43-45
Betula pubescens Ehrh., 43-45
Betulla, 43-45
Biancospino, 47-53
Borago officinalis L., 55-62
Boragine, 55-62
Camelia sinensis Kuntze, 293-297
Capelli e unghie (fragilità di), 113, 224, 232
Carbone vegetale, 63-65
Carciofo, 67-71
Cardioprotettiva (attività), 9, 48, 149, 180, 241
Cardiotimolante (attività), 197, 296
Carminativa (attività), 132, 229
Carota, 73-76
Cefalea, 117, 119
Cellulite, 23, 25, 45, 77, 81, 264
Centella asiatica (L.) Urban., 77-82
Centella, 77-82
Chrysanthellum americanum Vatke., 83-85
Cicatrizzante (attività), 79, 81, 92, 269
Circolazione cerebrale (disturbi della), 145, 150
Circolazione venosa, 77, 79, 85, 161, 237, 313, 314, 315
Cistite, 93, 237, 303, 304
Coleretica e colagogna (attività), 69, 83, 290
Coliche gassose dei bambini, 131
Colon irritabile, 119, 132, 229, 261, 310
Convalescenza, 89, 95, 96, 225, 252
Coronaropatie, 48, 296
Crataegus sp.p., 47-53
Crisantello americano, 83-85
Cuore senile, 48
Cute ed annessi cutanei, 40, 75, 113, 124, 223, 224, 232
Cynara scolymus L., 67-71
Damiana, 87-88
Daucus carota L., 73-76
Demenza, 156
Depressione, 165, 205, 206, 211
Depurativa (attività), 40, 224, 245, 290
Dermatiti croniche (seborrea), 40, 59, 75, 105, 124, 224, 273
Diabete e iperglicemia, 19, 34, 40, 62, 70, 127, 137, 182, 190, 199, 200
Diarrea, 64, 237

Dismenorrea, 55, 58, 101, 103, 161
Dispepsia, 64, 133, 229, 291
Disturbi dell'appetito, 126, 252
Diuretica (attività), 34, 37, 44, 71, 113, 249, 264, 291, 295
Echinacea pallida Nutt., 89-93
Echinacea pallida, 89-93
Eczema atopico, 59, 105
Eleuterococco, 95-100
Eleutherococcus senticosus Maxim., 95-100
Emeralopia, 75, 124
Emorroidi, 85, 313
Enothera, 101-110
EPA e DHA (integrazione di acidi grassi ω-3), 239, 240
Epatoprotettiva (attività), 39, 67, 70, 83, 84, 290
Equiseto, 111-115
Equisetum maximum Lam. (sin. *Equisetum telmateia* Ehrh.), 111-115
Ergogenica (attività), 96, 127, 141, 170
Esaurimento psicofisico, 95, 96, 165, 170, 196, 225, 251, 252
Eschscholtzia californica Cham., 117-120
Escolzia, 117-120
Espettorante (attività), 133
Farmaci (interferenza con l'assorbimento di), 63, 187, 192
Fegato di merluzzo, 121-124
Ferite ed ustioni, 26, 81, 92, 269
Fibrosi cistica, 62, 109
Fieno greco, 125-130
Finocchio, 131-134
Flatulenza, 63, 64, 131, 132
Flora intestinale (alterazioni della), 219, 220
Foeniculum vulgare Mill. var. *dulcis*, 131-134
Fucus vesiculosus L., 17-21
Gadus morrhua L., 121-124
Galattogena (attività), 133
Garcinia cambogia Desr., 135-137
Garcinia, 135-137
Gastriti e gastropatie, 108, 184, 265
Germe di grano olio, 139-144
Ginkgo biloba L., 145-163
Ginkgo, 145-163
Ginseng, 165-186
Glucomannano, 187-193
Gotta ed ipeuricemia, 37, 249
Guaranà, 195-198
Gymnema sylvestre R. Br., 199-203

Gymnema, 199-203
Harpagophytum procumbens (Burch.) DC., 27-31
Hieracium pilosella L., 263-264
Hypericum perforatum L., 205-210
Immunodepressione, 89, 90, 95, 98, 175, 254, 269, 299, 300
Immunostimolante (attività), 89, 90, 95, 98, 175, 254, 269, 299, 300
Impotenza sessuale, 87, 88, 99, 185
Influenza, 3, 89, 92, 99, 178, 265, 266, 279, 299, 300
Inotropa cardiaca (attività), 48
Insomnia, 117, 118, 257, 259, 307, 308
Insufficienza cardiaca (lieve), 48
Insufficienza carotidea, 150
Insufficienza vertebrale, 154
Insufficienza epatica (lieve), 39, 67, 70, 83, 84, 290
Insufficienza venosa cronica, 77, 79, 85, 161, 237, 313, 314, 315
Integrazione dietetica, 223, 224, 283, 285
Invecchiamento cerebrale, 145, 156, 178
Ipercolesterolemia, 7, 9, 31, 52, 67, 68, 84, 129, 188, 191, 239, 240, 254
Iperglicemia, 19, 34, 40, 62, 70, 127, 137, 182, 190, 199, 200
Iperico, 205-210
Iperlipidemie, 7, 9, 31, 52, 67, 68, 84, 129, 137, 188, 191, 239, 240, 254, 290
Ipertensione, 7, 12, 51, 60, 108, 242
Kawa kawa, 211-217
Lievito di birra secco, 223-225
Lievito di birra vivo, 219-222
Malattie da raffreddamento ed infettive, 3, 89, 92, 99, 178, 265, 266, 279, 299, 300
Malpighia glabra L., 3-6
Mastalgia, 104
Melissa, 227-230
Melissa officinalis L., 227-230
Memoria (deficit della), 145, 151, 153, 165, 171, 178, 195, 196
Metabolismo degli eicosanoidi, 58
Meteorismo, 63, 64, 131, 132
Microcircolo, 77, 79, 85, 145, 149, 161, 235, 236, 313, 314
Miglio, 231-233
Minerali ed oligoelementi (integrazione di), 19, 111, 113, 125, 127, 223, 224, 231, 232, 245, 246, 284
Miorilassante (attività), 213
Mirtillo, 235-238
Morbo di Raynaud, 109
Muscolatura scheletrica (attività sulla), 127, 141, 197, 213, 294
Obesità, 17, 18, 25, 33, 34, 135, 136, 187, 188, 202, 293, 294
Obesità in gravidanza, 189
Obesità infantile, 189
Oenothera biennis Scop., 101-110

Olio di pesce, 239-243
Ortica, 245-250
Osteoporosi, 111, 121, 122
Panax ginseng C.A. Meyer, 165-186
Panicum miliaceum Blanco, 231-233
Papille gustative (attività sulle), 202
Pappa reale, 251-255
Passiflora incarnata L., 257-261
Passiflora, 257-261
Paullinia sorbilis Mat. (sin. *Paullinia cupana* H.B.K.), 195-198
Pelle grassa, 37, 40, 224
Phaseolus vulgaris L., 33-35
Pilosella, 263-264
Piper methysticum G. Forst., 211-217
Profibrinolitica (attività), 13, 19
Propoli, 265-269
Rachitismo, 121, 122
Respiratorie (affezioni) 16, 92, 99, 133, 163, 267, 275, 276
Retinopatie, 162
Reumatismi, 27, 28, 247, 301
Ribes nero foglie, 275-277
Ribes nero olio, 271-273
Ribes nigrum L., 271-277
Rinite allergica, 249, 275
Ritenzione idrica, 23, 25, 34, 43, 44, 111, 161, 263, 264, 289, 291, 295
Rosa canina L., 279-282
Rosa canina, 279-282
Silicio (integrazione di), 113
Sindrome premestruale, 55, 58, 101, 103, 161
Sovrappeso, 17, 18, 25, 33, 34, 135, 136, 187, 188, 202, 293, 294
Spasmi della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, 119, 132, 227, 229, 257, 261, 307, 310
Spirulina maxima L., 283-287
Spirulina, 283-287
Sport ed esercizio fisico, 95, 96, 127, 137, 141, 165, 169, 170, 195, 196, 225, 251, 286
Stomachica (attività), 30, 289
Stipsi, 191
Stress, 95, 96, 165, 170, 196, 225, 251, 252
Tarassaco, 289-291
Taraxacum officinale Weber, 289-291
The verde, 293-297
Tonica (attività), 96, 126, 165, 169, 195, 196, 251, 252, 295
Trigonella foenum-graecum L., 125-130
Triticum aestivum L., 139-144
Turnera aphrodisiaca Ward., 87-88

Ulcera gastroduodenale, 16, 82, 108, 184, 254
Uncaria tomentosa Willd. DC., 299-302
Uncaria, 299-302
Urtica dioica L., 245-250
Uva ursina, 303-305
Vaccini influenzali (sinergismo con), 178
Vaccinium myrtillus L., 235-238
Valeriana officinalis L., 307-311
Valeriana, 307-311
Varici, 77, 79, 85, 161, 237, 313, 314, 315
Venotropica (attività), 77, 79, 85, 161, 237, 313, 314, 315
Vie urinarie (infiammazioni ed infezioni delle), 93, 237, 303, 304
Vista (affaticamento della), 75, 124, 236
Vitamina A (integrazione di), 73, 74, 121, 123, 285
Vitamina B₁₂ (integrazione di), 283, 285
Vitamina C (integrazione di), 4, 280
Vitamina D₃ (integrazione di), 122
Vitamina E (integrazione di), 140, 285
Vitamine del gruppo B (integrazione di), 221, 224, 233, 252
Vite rossa, 313-316
Vitis vinifera L., 313-316

MONOGRAFIE

ACEROLA

NOME BOTANICO:

Malpighia glabra L. (Rosaceae)

PARTI USATE:

Frutti.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Vitamina C (acido ascorbico). Caroteni. Glucosidi polifenolici. Tannini.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Le attività dell'Acerola sono quelle tipiche della vitamina C e delle altre sostanze antiossidanti presenti nel fitocomplesso.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di vitamina C.
Sindromi influenzali.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 320 mg; 4 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'Acerola è nota ed utilizzata soprattutto per il suo contenuto in **vitamina C**¹. Secondo alcuni AA. il contenuto medio di acido ascorbico del frutto è di circa 1.79 g/100 g di polpa, ed è più elevato di quello di altri frutti². Sono inoltre presenti numerosi acidi organici, carotenoidi, glicosidi polifenolici, pectine, tannini, sali minerali.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il fitocomplexo dell'Acerola sono:

Medicina popolare. Viene riportato l'uso tradizionale dei frutti di *Malpighia glabra* nel trattamento di dissenteria, diarrea e disordini epatici³.

Coadiuvante nel trattamento delle defezioni di vitamina C. La vitamina C (acido ascorbico) è un composto indispensabile per il normale svolgimento di importanti processi biologici, quali la sintesi di ormoni corticosurrenali; la trasformazione di acido folico in acido folinico e della transferrina in ferritina; il metabolismo e l'eliminazione di farmaci; la sintesi di noradrenalina e di sostanze intercellulari, come collagene, matrice ossea e dentaria, cemento intercellulare, etc. Inoltre, la vitamina C ha un ruolo importante nelle risposte immunitarie allo stress e alle infezioni batteriche e virali.

Rapidamente assorbita per via orale, la vitamina C ha una emivita di 16 ore. I livelli ematici nel soggetto normale si aggirano intorno agli 800 µg/100 ml, mentre in condizioni carenziali essi non superano i 150 µg/100 ml.

L'assunzione di vitamine può essere considerata generalmente soddisfacente nella società moderna, specialmente in presenza di diete quali- e quantitativamente equilibrate e di una adeguata educazione sanitaria. Tuttavia, in alcune fasce della popolazione (bambini ed anziani) possono venirsi a creare situazioni di carenza vitaminica per diversi motivi, che vanno da una dieta quali- e quantitativamente insufficiente, ad una minore attenzione nella scelta degli alimenti, a processi fisiologici e/o patologici in atto che possono aumentare il fabbisogno di vitamine.

La sostituzione di alcuni alimenti con l'alcool può determinare una carenza di vitamina C negli alcoolisti. Il fumo di tabacco contiene composti capaci di stimolare la produzione di radicali liberi e, quindi, di consumare vitamina C. Si calcola che il fabbisogno di vitamina C del fumatore abituale sia da 2 a 3 volte superiore a quello di un analogo soggetto non-

¹ Anonymous. *The acerola. A great source of vitamin C*. Enfoque 1993; 20: 20.

² "The acerola *Malpighia glabra* L., originally from the Antillas and North of South America, known by the people as cereja-das-antilhas or cereja-do-pará **distinguish itself by its high content of vitamin C**... The average content of vitamin C was 1.79 g/100 g of pulp, it was higher than the one for other fruits, like pineapple, araca, cashew, guava, kiwi, orange, lemon, and strawberry and lower than the camu-camu sylvestral fruit of Amazonia. The contents of moisture, carbohydrate, fiber, lipids and minerals in the acerola were not significantly different when compared to other fruits" (Visentainer JV, Vieira OA, Matsushita M, de Souza NE. Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil. *Physico-chemical characterization of acerola (Malpighia glabra L.) produced in Maringá, Paraná State, Brazil*. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 1997; 47: 70-2).

³ Council of Scientific and Industrial Research (CSIR VI). 1948-1985. *The Wealth of India*. New Delhi.

fumatore⁴. Lo stato nutrizionale dei fumatori può essere poi compromesso da una dieta inadeguata perché - come dimostrano alcuni studi epidemiologici - il fumatore ha una minor tendenza al consumo di frutta e verdura⁵. Lo stress, l'esposizione prolungata al freddo e l'esercizio fisico provocano un aumento dell'attività ossidativa del plasma, e in questi casi un supplemento di vitamina C può risultare utile. Indagini cliniche hanno poi dimostrato che la carenza di vitamina C può rappresentare un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica^{6,7}. Anche lo sviluppo della cataratta sembra influenzata dall'attività antiossidante dell'organismo, e l'uso regolare di vitamina C può contribuire a prevenire uno dei più comuni problemi dell'anziano⁸.

Il ruolo protettivo della vitamina C nei confronti dello stress ossidativo, apre infine il problema della cancerogenesi e del ruolo preventivo che un supplemento di vitamine antiossidanti può avere nello sviluppo di alcuni tumori. Anche in questo caso, l'attività

⁴ “The recent scientific literature indicates that beyond merely protecting against scurvy vitamin C contributes to many aspects of human health. The main areas of research reviewed include: **1. Vitamin C requirements of smokers. The data indicate that the vitamin C requirement of smokers is higher by at least 60 mg per day (up to 140 mg per day) than that of nonsmokers**” (Weber P, Bendich A, Schalch W. *Vitamin C and human health: a review of recent data relevant to human requirements*. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66: 19-30).

⁵ “Differences in dietary and supplementary intake of antioxidants were determined between different categories of smokers and never-smokers... **Men who smoked > 20 cigarettes/day had significantly lower intakes of β-carotene and especially ascorbic acid compared to those who never smoked, resulting from an almost 60% lower fruit intake. Moderate and heavy smoking women also had lower ascorbic acid and fruit intake but differences were not as large as in men... Male heavy smokers not only have a lower dietary antioxidant intake than never-smokers, but additionally seem to use supplementation relatively infrequently**” (Zondervan KT, Ocke MC, Smit HA, Seidell JC. *Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status?* *Int J Epidemiol* 1996; 25: 70-9).

⁶ “**Vitamin C deficiency, as assessed by low plasma ascorbate concentration, is a risk factor for coronary heart disease**” (Nyyssonen K, Parviainen MT, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. *Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland*. *BMJ* 1997; 314: 634-8).

⁷ “**The heart is the most susceptible of all the organs to premature aging and free radical oxidative stress. Clinical research has clearly documented the role of free radical damage and the progression of numerous degenerative diseases, particularly cardiovascular disease...** The effects of antioxidant nutrients have been extensively evaluated in epidemiological, population, and clinical studies. **Phytonutrients such as the natural flavonoids and carotenoids found in fresh fruits and vegetables or vitamins C, E, and β-carotene have powerful antioxidant effects...** Thus, the combination of a healthy diet supplemented with **antioxidants and phytonutrients may be useful in the prevention and promotion of optimum cardiovascular health**” (Sinatra ST, DeMarco J. *Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage*. *Conn Med* 1995; 59: 579-88).

⁸ “Senile cataract indicates the opacity of ocular lenses occurring in old and especially in very old people. Aging and smoking appear to be the greatest risk factors for the development of lens opacities. **The sufficient antioxidant protection of young lenses decreases with the aging process.** Consequently, the importance of other protective factors increases. **Nutritional factors, particularly vitamins with antioxidant properties, may influence the development of senile cataracts in the ocular lens.** Meanwhile an association between the supply with vitamin C, E and β-carotene and the risk of cataract development was demonstrated in animal studies and also in an increasing number of epidemiological studies. **These epidemiological studies mainly support the hypothesis that higher vitamin intakes reduce the risk of developing cataracts in old age. The antioxidant properties of the named nutrients give a plausible explanation for the mechanism of cataractogenesis.** On the basis of the present data definitive recommendation, necessary for cataract prevention can not yet be established. Some results seem to support higher recommendations” (Heseker H. *Antioxidative vitamins and cataracts in the elderly*. *Z Ernahrungswiss* 1995; 34: 167-76).

antiossidante può risultare utile nel ridurre il danno del DNA e dei lipidi di membrana da parte dei radicali liberi⁹.

E' cognizione comune, inoltre, che una carenza di vitamina C – spesso dovuta ad uno scarso consumo di frutta e verdura – ha ripercussioni negative sull'igiene orale e sulle condizioni trofiche gengivali e dentali¹⁰.

Situazioni carentziali sono state segnalate anche nei neonati sottoposti ad allattamento artificiale; nell'artrite reumatoide giovanile; nell'anemia falciforme; nella gastrite atrofica; in gravidanza; nei soggetti immunodepressi; nelle persone anziane affette da demenza senile e nella malattia di Alzheimer; in corso di nutrizione parenterale totale; nel trattamento a lungo termine con farmaci antiepilettici.

Non solo vitamina C. Le droghe vegetali contengono di norma una pluralità di principi attivi, dalle cui attività integrate deriva l'efficacia terapeutica del fitocomplesso stesso. L'errore nel quale molti AA sembrano cadere, è quello di voler riferire ad un solo componente le molteplici attività di un fitocomplesso esercitate dal concorso di più sostanze interagenti fra loro.

Nel caso della *Malpighia glabra*, oltre alla vitamina C, sono presenti nella droga molti altri componenti che contribuiscono all'efficacia terapeutica globale; fra questi meritano di essere considerati, oltre ai sali minerali, ai numerosi acidi organici e alle pectine, i β-caroteni ed i composti polifenolici, che con la loro attività antiossidante agiscono da rigeneratori di sistemi ossidoriduttivi, quali appunto il sistema acido ascorbico-acido deidroascorbico. L'attività della vitamina C contenuta nell'*Acerola* risulta pertanto amplificata e completata dalla presenza di questi componenti.

⁹ “Increased production of reactive oxygen species is a feature of most, if not all, human disease, including cardiovascular disease and cancer. Dietary antioxidants may be especially important in protecting against human diseases associated with free radical damage to cellular DNA, lipids, and proteins. Ascorbic acid is an effective water-soluble antioxidant, and epidemiologic studies suggest that increased ascorbate nutriture is associated with reduced risk of some degenerative diseases, especially cancer and eye cataracts...” (Jacob RA, Burri BJ. *Oxidative damage and defense. Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985S-990S).

¹⁰ “This article reviews the chemistry, functions, and toxicity of vitamin C, as well as its food sources, recommended daily allowance, and laboratory biochemical findings, to help clinicians understand and recognize its systemic and oral deficiency manifestations. An understanding of these topics will help the general dentist, periodontist, and oral surgeon appropriately prescribe vitamin C for their patients” (Fontana M. *Vitamin C (ascorbic acid): clinical implications for oral health: a literature review. Compendium* 1994; 15: 916-920).

AGLIO

NOME BOTANICO:

Allium sativum L. (Liliaceae)

PARTI USATE:

Bulbilli.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Composti solforati: allicina, dialilsolfuro, S-allilcisteina, γ -glutamilcisteina, ajoene.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ipolipemizzante, antiaggregante piastrinica e fibrinolitica. Attività antiipertensiva. Azione antisettica.

IMPIEGO CLINICO:

Ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. Ipertensione. Prevenzione della malattia aterosclerotica e delle sue complicanze tromboemboliche.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 390 mg (titolato allo 0.625% in *allicina*; metodo di determinazione: HPLC - Farmacopea Europea) corrispondente a 2 mg di principio attivo; 3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 6 mg/die di *allicina*.

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 320 mg; 3 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

In soggetti sensibili, i preparati a base di Aglio possono provocare disturbi gastrointestinali. Più raramente sono state osservate reazioni allergiche, specialmente a seguito di esposizione professionale. Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità¹¹.

¹¹ *Adverse Effects of Herbal Drugs. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin., 1992, pag. 74-75.*

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I composti caratteristici del bulbo d'Aglio sono rappresentati da una complessa serie di sostanze solforate.

Nel bulbo integro i composti solforati sono rappresentati principalmente dall'**alliina** (85%) e, in misura minore, dalla isoalliina (5%) e dalla metiina (10%), completamente inodori. L'apertura del bulbo libera un enzima – l'**alliinasi** – che rapidamente trasforma i tre composti nei rispettivi acidi sulfenici, responsabili del caratteristico odore dell'aglio¹². Successivamente si innescano una serie di reazioni chimiche spontanee che portano alla formazione di decine di tiosulfinati (THS) diversi, quali l'**allicina** (70%), l'**allilmetano** (THS) (12%), il *trans*-1-propenil-2-propene THS (6%), il metil-2-propene THS (6%), il metilmethano THS (2%), l'allil *trans*-1-propene THS (2%), ed altri composti presenti in percentuali minori. Si formano poi dall'allicina una serie di vinilditiine e di diallil di- e trisolfuri, quali il **diallilsolfuro** (DAS), il diallildisolfuro (DADS), il dialliltrisolfuro, l'alliltrimetsolfuro e l'**ajoene**¹³, dotato di peculiari attività biologiche.

Sono infine presenti nell'Aglio una serie di composti solforati solubili in acqua, inodori e stabili, derivati dell'amminoacido cisteina: **S-allilcisteina** (0.2%), S-allilmercaptocisteina, S-metilcisteina, **γ-glutamilcisteina**.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dopo somministrazione orale è stata studiata per alcuni dei principi attivi dell'*Allium sativum*, quali la S-allilcisteina¹⁴ e le vinilditiine¹⁵. Si tratta generalmente di composti ben assorbiti dalla mucosa intestinale, con una biodisponibilità sistemica elevata ed un volume di distribuzione relativamente ampio, che consente di raggiungere concentrazioni di principio attivo farmacologicamente attive anche nei tessuti periferici.

¹² Rabinkov A, Zhu XZ, Grafi G, Galili G, Mirelman D. Department of Membrane Research and Biophysics, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel. Alliin lyase (Alliinase) from garlic (*Allium sativum*). Biochemical characterization and cDNA cloning. *Appl Biochem Biotechnol* 1994; 48: 149-71.

¹³ Lawson LD. The composition and chemistry of garlic cloves and processed garlic. In: *Garlic: The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L and related species*. Koch HP, Lawson LD (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, pag. 37-107.

¹⁴ "The pharmacokinetic behavior of S-allylcysteine (SAC), one of the biologically active transformation products from garlic, was investigated after oral administration... SAC was rapidly and easily absorbed in the gastrointestinal tract and distributed mainly in plasma, liver, and kidney. The bioavailability was 98.2, 103.0, and 87.2% in rats, mice, and dogs, respectively. SAC was mainly excreted into urine in the N-acetyl form in rats, however, mice excreted both SAC and the N-acetyl form. The half-life of SAC was longer in dogs than in rats and mice" (Nagae S, Ushijima M, Hatono S, Imai J, Kasuga S, Matsuura H, Itakura Y, Higashi Y. Institute for OTC Research, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., Hiroshima, Japan. Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine. *Planta Med* 1994; 60: 214-7).

¹⁵ "The pharmacokinetic behaviour of vinylidithiins, the main constituents of oily preparations of garlic (*Allium sativum* L.), was investigated after oral administration... In serum, kidney, and fat tissue, both vinylidithiins could be detected by GC-MS over a period of 24 h" (Egen-Schwind C, Eckard R, Jekat FW, Winterhoff H. Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Federal Republic of Germany. Pharmacokinetics of vinylidithiins, transformation products of allicin. *Planta Med* 1992; 58: 8-13).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per *l'Allium sativum* sono:

Attività ipolipemizzante ed antiaterogena. I benefici effetti dell’Aglio nel trattamento delle dislipidemie e nella prevenzione della malattia aterosclerotica e della patologia cardiovascolare sono stati oggetto di numerosi studi riassunti in una recente rassegna bibliografica, che ben evidenza il potenziale della pianta nei diversi settori terapeutici¹⁶.

E’ noto da tempo che un supplemento dietetico di Aglio riduce l’iperlipemia e rallenta lo sviluppo delle placche aterosclerotiche indotte sperimentalmente nel coniglio con una dieta aterogena¹⁷. Recenti ricerche hanno confermato l’attività ipocolosterolemizzante della droga nel ratto reso iperlipidemico con una dieta ricca di colesterolo¹⁸; sempre nel ratto sono stati osservati un ridotto accumulo di colesterolo nella parete arteriosa ed una ridotta formazione di placche aterosclerotiche¹⁹.

L’Aglio risulta pertanto efficace nel trattamento delle dislipidemie e, in particolare, dell’ipercolesterolemia, anche alla luce di una presunta correlazione fra l’uso abbondante di Aglio nella dieta mediterranea e la ridotta incidenza di ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica osservata nei Paesi del Sud-Europa.

-
- ¹⁶ “Garlic extracts and several garlic constituents demonstrate significant antithrombotic actions both in vitro and in vivo systems. Allicin and adenosine are the most potent antiplatelet constituents of garlic because of their in vitro effects... In summary, the epidemiological, clinical, and laboratory data have proved that garlic contains many biologically and pharmacologically important compounds, which are beneficial to human health from cardiovascular, neoplastic, and several other diseases. Numerous studies are in progress all over the world to develop effective and odorless garlic preparations, as well as to isolate the active principles that may be therapeutically useful” (Agarwal KC. Department of Molecular Pharmacology and Biotechnology, Brown University School of Medicine, Providence, Rhode Island 02912, USA. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev* 1996; 16: 111-24).
- ¹⁷ “Feeding of cholesterol-rich diet to male rabbits increases collagen biosynthesis and accumulation in aorta, liver, kidney, heart and lungs. However, when garlic supplemented atherogenic diet was fed to the animals, the above effects were partially suppressed particularly in the aorta. Cholesterol content of plasma, aorta and liver, which was tremendously increased on atherogenic diet, was suppressed when garlic was included in this diet. It is suggested that garlic possibly reduced the accumulation of collagen through more mobilisation of lipids and/or decreased biosynthesis and maturation of collagen. Histopathological studies also supported this view” (Mirhadi SA, Singh S, Gupta PP. Department of Biochemistry, Punjab Agricultural University, Ludhiana. Effect of garlic supplementation to atherogenic diet on collagen biosynthesis in various tissues of rabbits. *Indian Heart J* 1990; 42: 99-104).
- ¹⁸ “In the present study possible antiatherogenic effects of dietary garlic were investigated in an experimental model which consists in the deendothelialisation by ballooning of the a. carotis communis of rats. 3 experimental groups were established: group I received a standard diet, the diet of group II was supplemented with 2% cholesterol and group III received 2% cholesterol and 5% dried garlic powder... Hypercholesterolemia induced by cholesterol-feeding (group II 92 ± 18 mg/100 ml) was significantly reduced by garlic (group III 53 ± 19 mg/100 ml)” (Heinle H, Betz E. Institute of Physiology I, University of Tubingen, Fed. Rep. of Germany. Effects of dietary garlic supplementation in a rat model of atherosclerosis. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 614-7).
- ¹⁹ “Sand rats fed a hypercholesterolaemic diet... The effects of a nutritional supplement rich in essential fatty acids and garlic extract (Arterodiet) on the appearance and evolution of the lesions were studied. Treatment with this nutritional supplement significantly decreased circulating triglycerides and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels... Intra-arterial cholesterol levels were also decreased by the treatment which resulted in a normalisation of the atherosclerotic lesions in these animals” (Marquie G, Menouar T, Pieraggi MT, Dousset N, Bennani N. Laboratoire des Regulations des Métabolismes et Nutrition, Université Paul Sabatier, Toulouse, France. Prevention of preatheromatous lesions in sand rats by treatment with a nutritional supplement. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 610-4).

La somministrazione di un spicchio d'aglio al giorno per 26 settimane nel volontario sano sembra infatti ridurre i valori di colesterolo di circa il 20%: negli stessi soggetti è stata osservata anche una riduzione di oltre l'80% delle concentrazioni plasmatiche di trombossano B₂ (TxB₂), uno dei principali responsabili dell'aggregazione piastrinica e della formazione di occlusioni vascolari trombotiche²⁰. Le conferme cliniche si sono moltiplicate negli ultimi anni: il fitocomplexo è stato utilizzato con successo nel trattamento dell'ipercolesterolemia, sia da solo sia in associazione con altri farmaci ipolipemizzanti²¹.

In una sperimentazione clinica in doppio cieco in 115 soggetti con ipercolesterolemia familiare e valori di colesterolo totale compresi fra 232 e 329 mg/dl, è stata osservata una riduzione media di 25-30 mg/dl a seguito di una breve trattamento con 300 mg x 3 di Aglio²². Una metanalisi condotta su 13 sperimentazioni cliniche comprendenti 952 pazienti con ipercolesterolemia, ha confermato una riduzione media del colesterolo di 30-35 mg/dl, pari ad un -12% circa rispetto ai valori iniziali; negli stessi studi è stata osservata anche una riduzione dei trigliceridi. E' importante notare che l'effetto è risultato evidente dopo poche settimane di trattamento, e si è mantenuto stabile fino a 6 mesi dopo la sospensione del trattamento²³.

²⁰ “The effect of the consumption of a fresh clove of garlic on platelet thromboxane production was examined. A group of male volunteers in the age range 40-50 years participated in the study. Each volunteer consumed one clove (approximately 3 g) of fresh garlic daily for a period of 16 weeks. Each participant served as his own control... After 26 weeks of garlic consumption, **there was an approximately 20% reduction of serum cholesterol and about 80% reduction in serum thromboxane**... Thus, it appears that small amounts of fresh garlic consumed over a long period of time may be beneficial in the prevention of thrombosis” (Ali M, Thomson M. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Kuwait University, Safat, Kuwait. Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995; 53: 211-2).

²¹ “Coadministration of garlic with fish oil was well-tolerated and had a beneficial effect on serum lipid and lipoprotein concentrations by providing a combined lowering of total cholesterol, LDL-C, and triacylglycerol concentrations as well as the ratios of total cholesterol to HDL-C and LDL-C to HDL-C” (Adler AJ, Holub BJ. Department of Human Biology, University of Guelph, Canada. Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 1997; 65: 445-50).

²² “115 individuals with a repeat total cholesterol concentration of 6.0-8.5 mmol/l and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol of 3.5 mmol/l or above after six weeks of dietary advice [were treated with] dried garlic tablets (standardised to 1.3% allicin) at a dosage of 300 mg three times daily... In a meta-analysis which included the results from this trial, garlic was associated with a mean reduction in total cholesterol of -0.65 mmol/l (95% confidence intervals: -0.53 to -0.76)” (Neil HA, Silagy CA, Lancaster T, Hodgeman J, Vos K, Moore JW, Jones L, Cahill J, Fowler GH. Department of Public Health and Primary Care, University of Oxford. Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. JR Coll Physicians Lond 1996; 30: 329-34).

²³ “Garlic supplements may have an important role to play in the treatment of hypercholesterolaemia... Sixteen trials, with data from 952 subjects, were included in the analyses... The pooled mean difference in the absolute change (from baseline to final measurement in mmol/l) of total serum cholesterol, triglycerides, and high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol was compared between subjects treated with garlic therapy against those treated with placebo or other agents. **The mean difference in reduction of total cholesterol between garlic-treated subjects and those receiving placebo** (or avoiding garlic in their diet) was -0.77 mmol/l (95% CI: -0.65, -0.89 mmol/l). **These changes represent a 12% reduction with garlic therapy beyond the final levels achieved with placebo alone.** The reduction was evident after one month of therapy and persisted for at least six months.. Dried garlic powder preparations also significantly lowered serum triglyceride by 0.31 mmol/l compared to placebo (95% CI: -0.14, -0.49)” (Silagy C, Neil A. Department of Public Health and Primary Care, University of Oxford. Garlic as a lipid lowering agent-a meta-analysis. JR Coll Physicians Lond 1994; 28: 39-45).

L'effetto è qualitativamente anche più importante se si tiene conto che l'Aglio previene l'ossidazione delle lipoproteine LDL, riducendone di molto il potenziale aterogeno; un risultato molto importante che non sempre è raggiunto con un trattamento farmacologico²⁴. In una sperimentazione clinica nel volontario sano è stato dimostrato che un trattamento con Aglio riduce l'ossidazione delle LDL del 34%, così contribuendo a ridurre anche il potenziale aterogeno pur in assenza di un effetto sul colesterolo totale²⁵. E' probabile, quindi, che la ridotta incidenza di cardiopatia ischemica osservata nelle popolazioni che fanno uso di Aglio sia dovuta più all'azione preventiva dell'ossidazione delle LDL che ad una drastica riduzione del colesterolo totale.

Un'altra metanalisi condotta su 28 sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, su oltre 1000 pazienti con ipercolesterolemia trattati con polvere di Aglio alla posologia di 300 mg x 3/die, ha dato risultati analoghi²⁶. Anche una sperimentazione policentrica condotta in doppio cieco da medici di famiglia in Germania, ha confermato una riduzione media del colesterolo totale e dei trigliceridi, rispettivamente, del 12% e del 17% a seguito di un trattamento con Aglio polvere 300 mg x 3/die per 30 giorni²⁷.

Il meccanismo di azione dell'Aglio nel ridurre l'ipercolesterolemia non è ancora completamente noto. Studi *in vitro* in cellule epatiche hanno dimostrato che l'Aglio riduce la sintesi di colesterolo, inibendo la idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi, con un meccanismo di azione simile a quello delle statine²⁸. L'effetto potrebbe essere legato ad

²⁴ "In this study, we determined the effects of aged garlic extract (AGE), four of its constituents, and a metabolite on Cu(2+)-induced oxidative modification of LDL using an in vitro system. All these compounds were shown to inhibit oxidative modification of LDL" (*Ide N, Nelson AB, Lau BH. Aged garlic extract and its constituents inhibit Cu(2+)-induced oxidative modification of low density lipoprotein. Planta Med 1997; 63: 263-4*).

²⁵ "Interventions which make serum lipoproteins less susceptible to oxidation may be antiatherogenic... Ten healthy volunteers were given 600 mg/d of garlic powder (6 tablets of Kwai) for two weeks in a placebo-controlled, randomized, double-blind crossover trial. **We found that although serum lipid and lipoprotein levels were not lowered in this short time period, the ex vivo susceptibility of apolipoprotein B-containing lipoproteins to oxidation was significantly decreased (-34%).** Because garlic has been reported to beneficially affect serum lipid levels, platelet function, fibrinolysis and blood pressure, this additional effect of retarding lipoprotein oxidation may contribute to the potential antiatherosclerotic effect of garlic" (*Phelps S, Harris WS. Department of Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City 66160. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility. Lipids 1993; 28: 475-7*).

²⁶ "**Meta-analysis of the controlled trials of garlic to reduce hypercholesterolemia showed a significant reduction in total cholesterol levels.** The best available evidence suggests that garlic, in an amount approximating one half to one clove per day, decreased total serum cholesterol levels by about 9% in the groups of patients studied" (*Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla 10595. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. Ann Intern Med 1993; 119: 599-605*).

²⁷ "In a multicentric placebo-controlled randomised study the effect of standardized garlic-powder tablets (Kwai, Sapec) in the treatment of hyperlipidaemia was investigated.... **Standardized garlic tablets have been shown to be effective in the treatment of hyperlipidaemia by lowering total cholesterol values by an average of 12% and triglyceride values by an average of 17%**" (*Mader FH. Study Group on Phytotherapy of the German Association of General Practitioners, Nittendorf. Treatment of hyperlipidaemia with garlic-powder tablets. Evidence from the German Association of General Practitioners' multicentric placebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung 1990; 40: 1111-6*).

²⁸ "Exposure of primary rat hepatocytes and human HepG2 cells to water-soluble garlic extracts resulted in the **concentration-dependent inhibition of cholesterol biosynthesis at several different enzymatic steps...** This inhibition was exerted at the level of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase) as indicated by direct enzymatic measurements and the absence of inhibition if [14C]mevalonate was used as a precursor. At high concentrations (above 0.5 mg/mL), inhibition of cholesterol biosynthesis was not only seen at an early step where it increased considerably with dose, but also at later steps resulting in the accumulation of the precursors lanosterol and 7-dehydrocholesterol..." (*Gebhardt R. Physiologisch-Chemisches Institut, University of Tübingen, Germany. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in*

un diallisolfuro che inibisce in maniera concentrazione-dipendente la HMG-CoA reduttasi²⁹, e fa pensare che l'efficacia dell'Aglio possa essere potenziata dalla contemporanea somministrazione di sostanze in grado di sequestrare i sali biliari nell'intestino (p.e. il Guggul, la resina di *Commiphora mukul*)³⁰.

Un'altra ipotesi è che uno o più componenti dell'Aglio possano inibire l'assorbimento dei lipidi. In effetti, l'Aglio previene l'iperlipemia sperimentale postprandiale indotta con la somministrazione di 100 g di burro³¹, e l'ajoene ha dimostrato di inibire la lipasi pancreatica e la digestione dei trigliceridi dietetici³². Inoltre, l'allicina inibisce l'acetilCoA-sintetasi e questo potrebbe spiegare una parte dell'effetto ipotrigliceridemizzante dell'Aglio³³. L'allicina è stata anche isolata e utilizzata da sola come farmaco ipolipemizzante nell'animale alla posologia di 3 mg/kg³⁴.

Attività antiipertensiva. L'Aglio è utilizzato per la sua attività antiipertensiva. L'attività è stata per anni riferita ad un effetto vasodilatatore periferico³⁵, che certamente può contribuire alla riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica: l'azione vasodilatatrice è mediata da una inibizione dell'adenosina deaminasi a livello dell'endotelio vascolare con un potenziamento dell'effetto miorilassante della stessa adenosina endogena³⁶. Recentemente, però, è stato dimostrato che l'Aglio ha anche attività

hepatocytes. *Lipids* 1993; 28: 613-9).

²⁹ Kumar RV, Banerji A, Kurup CK, Ramasarma T. Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore. The nature of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by garlic-derived diallyl disulfide. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078: 219-25.

³⁰ Lata S, Saxena KK, Bhasin V, Saxena RS, Kumar A, Srivastava VK. Department of Pharmacology, L. L. R. M. Medical College, Meerut, Uttar Pradesh. Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis-a comparative evaluation. *J Postgrad Med* 1991; 37: 132-5.

³¹ Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, Walper A. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Universität Leipzig. Postprandial lipemia under treatment with *Allium sativum*. Controlled double-blind study of subjects with reduced HDL2-cholesterol. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 1223-7.

³² Gargouri Y, Moreau H, Jain MK, de Haas GH, Verger R. Centre de Biochimie et de Biologie Moléculaire du CNRS, Marseille, France. Ajoene prevents fat digestion by human gastric lipase in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006: 137-9.

³³ Focke M, Feld A, Lichtenthaler K. Botanisches Institut der Universität Karlsruhe, FRG. Allicin, a naturally occurring antibiotic from garlic, specifically inhibits acetyl-CoA synthetase. *FEBS Lett* 1990; 261: 106-8..

³⁴ "Our results indicate that allicin has a beneficial effect on the serum lipid profile in hyperlipidemic rabbits, and should be further tested clinically" (Eilat S, Oestraicher Y, Rabinkov A, Ohad D, Mirelman D, Battler A, Eldar M, Vered Z. Neufeld Cardiac Research Institute, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel. Alteration of lipid profile in hyperlipidemic rabbits by allicin, an active constituent of garlic. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 985-90).

³⁵ "These data suggest that the hypotensive action of garlic juice may be due, at least in part, to a direct relaxant effect on smooth muscles" (Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS. College of Medicine, University of Jordan, Amman. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscles. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 13-9).

³⁶ "Aqueous extracts of fresh garlic (*Allium sativum* L.) inhibited efficiently the activity of adenosine deaminase (ADA) of cultivated endothelial cells... The inhibition of endothelial ADA by garlic extracts seems to contribute to the hypotensive activity and vessel protective effects of *A. sativum* L" (Melzig MF, Krause E, Franke S. Research Institute for Molecular Pharmacology, Berlin. Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by extracts of garlic (*Allium sativum* L.). *Pharmazie* 1995; 50: 359-61).

diuretica e natriuretica nel coniglio³⁷, e probabilmente questa attività incide sull’azione ipotensiva dell’Aglio più dell’effetto vasodilatatore.

Una sperimentazione di farmacologia clinica ha confermato l’effetto ipotensivo dell’Aglio ed ha dimostrato che una dose di 2.400 mg di estratto titolato all’1.3% di allicina riduce la pressione sistolica di 7-16 mmHg circa, con un effetto massimale dopo 5 ore dalla somministrazione³⁸.

Una recente metanalisi ha esaminato i risultati di 8 sperimentazioni cliniche su 415 soggetti con ipertensione essenziale. Le conclusioni dimostrano che l’Aglio ha una moderata azione antiipertensiva, sufficiente a raccomandarne l’uso nel trattamento coadiuvante dell’ipertensione³⁹. L’effetto sinergico della pianta con altri farmaci ipotensivi può consentire la riduzione del loro dosaggio, a tutto vantaggio della tollerabilità e dell’accettabilità da parte del paziente⁴⁰.

Attività antiaggregante piastrinica ed antitrombotica. L’Aglio ha attività antiaggregante piastrinica *in vitro* ed *in vivo*⁴¹. L’Aglio ha anche attività profibrinolitica ed

³⁷ “The intravenous administration of chromatographically purified fractions of garlic (2, 4 and 6 µg/kg dry weight) to anaesthetized rabbits elicits dose-dependent diuretic-natriuretic responses which reach a maximum 60 min after injection, and return to basal levels after 90 min. A gradual decrease in heart rate, but not in arterial blood pressure was observed during the course of the experimental periods. The electrocardiogram was not affected” (Pantoja CV, Norris BC, Contreras CM. Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Universidad de Concepcion, Chile. Diuretic and natriuretic effects of chromatographically purified fraction of garlic (*Allium sativum*). *J Ethnopharmacol* 1996; 52: 101-5).

³⁸ “A popular garlic preparation containing 1.3% allicin at a large dose (2400 mg) was evaluated in this open-label study in nine patients with rather severe hypertension (diastolic blood pressure ≥115 mm Hg). Sitting blood pressure fell 7/16 (± 3/2 SD) mmHg at peak effect approximately 5 hours after the dose, with a significant decrease in diastolic blood pressure ($p < 0.05$) from 5-14 hours after the dose. No significant side effects were reported. **Our results indicate that this garlic preparation can reduce blood pressure.** Further controlled studies are needed, particularly with more conventional doses (e.g., ≤900 mg/day), in patients with mild to moderate hypertension and under placebo-controlled, double-blind conditions” (McMahon FG, Vargas R. Clinical Research Center, New Orleans, LA 70112. Can garlic lower blood pressure? A pilot study. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 406-7).

³⁹ “[We wanted] to undertake a systematic review, including meta-analysis, of published and unpublished randomized controlled trials of garlic preparations to determine the effect of garlic on blood pressure relative to placebo and other antihypertensive agents... Only randomized controlled trials of garlic preparations that were at least 4 weeks in duration were deemed eligible for inclusion in the review... Eight trials were identified (all using the same dried garlic powder preparation (Kwai) with data from 415 subjects included in the analyses... The results suggest that **this garlic powder preparation may be of some clinical use in subjects with mild hypertension. However, there is still insufficient evidence to recommend it as a routine clinical therapy for the treatment of hypertensive subjects.** More-rigorously designed and analysed trials are needed” (Silagy CA, Neil HA. Department of General Practice, Flinders University of South Australia, Adelaide. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12: 463-8).

⁴⁰ Auer W, Eiber A, Hertkorn E, Hoehfeld E, Koehrle U, Lorenz A, Mader F, Merx W, Otto G, Schmid-Otto B. Incorporated Society, Nittendorf, West Germany. Hypertension and hyperlipidaemia: garlic helps in mild cases. *Br J Clin Pract Suppl* 1990; 69: 3-6.

⁴¹ “Significant positive effects could be achieved in a placebo-controlled double-blind study through the administration of 800 mg of garlic powder over a period of four weeks. **Spontaneous thrombocyte aggregation disappeared**, the microcirculation of the skin increased by 47.6%..., plasma viscosity decreased by 3.2%..., diastolic blood pressure by 9.5% (from 74 ± 9 to 67 ± 5 mmHg), and blood glucose concentration by 11.6% (from 89.4 ± 8.8 to 79.0 ± 11.9 mg/dl). **The vascular protection of garlic as atherosclerosis prevention by influencing the mentioned risk parameters for cardiovascular diseases must be pointed out. Especially interesting is the thrombocyte aggregation inhibiting effect**” (Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E. Department of Clinical Hemostasiology and Transfusion Medicine, University of the Saarland, Homburg. Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other

emoreologica⁴².

Nel coniglio un pretrattamento con estratto di Aglio riduce l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi indotti dalla somministrazione di collagene ed acido arachidonico: l'effetto è mediato da una ridotta produzione di eicosanoidi proaggreganti e, in particolare, di trombossano B₂⁴³.

Anche se molti composti presenti nell'Aglio hanno attività antiaggregante piastrinica⁴⁴, l'attenzione dei ricercatori è stata rivolta soprattutto all'ajoene, un composto che inibisce l'aggregazione piastrinica indotta da diversi agenti e blocca la liberazione del contenuto dei corpi densi e degli α-granuli piastrinici. L'effetto è accompagnato da una modifica della fluidità di membrana delle piastrine e, secondo alcuni AA, l'ajoene potrebbe agire inserendosi fra i fosfolipidi di membrana, alterando in qualche modo la reattività delle piastrine⁴⁵ e riducendo l'espressione del complesso GPIIb/IIIa. Con un meccanismo analogo l'ajoene sembra capace di modificare la funzionalità anche di altre cellule⁴⁶. Altri meccanismi di azione possibili sono l'inattivazione di proteinchinasi intracellulari⁴⁷ e

risk factors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1991; 29: 151-5).

⁴² Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Pindur G, Heiden M, Wenzel E, Gu LD. Department of Clinical Haemostaseology and Transfusion, Saarland University, Homburg/Saar, West Germany. Effects of garlic on blood fluidity and fibrinolytic activity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Clin Pract Symp Suppl* 1990; 69: 24-9.

⁴³ "Rabbits were given collagen and arachidonic acid intravenously... Both thrombogenic agents, upon infusion of a lethal dose, caused thrombocytopenia, indicative of *in vivo* platelet aggregation and hypotension. These changes were associated with an increase in plasma levels of TXB2 and 6-keto-PGF1 α measured by radioimmunoassay (RIA). **Pretreatment of rabbits with an aqueous extract of garlic (500 mgkg) provided protection from thrombocytopenia and hypotension.** Thromboxane-B2 synthesis was significantly reduced in animals pretreated with garlic and then injected with a lethal dose of either collagen or arachidonic acid... **These observations indicate that garlic may be beneficial in the prevention of thrombosis**" (Ali M, Thomson M, Alnaqeeb MA, al-Hassan JM, Khater SH, Gomes SA. Department of Biochemistry, Faculty of Science, Kuwait University. *Antithrombotic activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane-B2 during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990; 41: 95-9).

⁴⁴ Makheja AN, Bailey JM. Department of Biochemistry and Molecular Biology, George Washington University School of Medicine, Washington, DC 20037. Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions* 1990; 29: 360-3.

⁴⁵ "Ajoene (E,Z-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide), a product of the rearrangement of allicin (a major component of raw garlic), has been shown to be a potent inhibitor of platelet aggregation in vitro through inhibition of granule release and fibrinogen binding. Our present study further elaborates on this inhibitory action, through studies of the effect of ajoene on the earliest steps of platelet activation... As a whole, these results suggest that the effect of ajoene on the release reaction must be, in part, due to physical modification of the bilayer, which impairs the fusion of the granules and plasma membrane, a prerequisite for exocytosis" (Rendu F, Daveloose D, Debouzy JC, Bourdeau N, Levy-Toledano S, Jain MK, Apitz-Castro R. U 150 INSERM, URA 184 CNRS, Hopital Lariboisiere, Paris, France. *Ajoene, the antiplatelet compound derived from garlic, specifically inhibits platelet release reaction by affecting the plasma membrane internal microviscosity. Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1321-8).

⁴⁶ "Ajoene, (E, Z) -4, 5, 9-trithiadodeca-1, 6, 11-triene 9 oxide, is a compound originally isolated from ethanolic extracts of garlic that impairs platelet aggregation by inhibiting the functional exposure of platelet integrins GPIIb/IIIa... **These results strongly suggest that Ajoene is a potent modulator of membrane-dependent functions of immune cells**" (Romano EL, Montaño RF, Brito B, Apitz R, Alonso J, Romano M, Gebran S, Soyano A. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela. *Effects of Ajoene on lymphocyte and macrophage membrane-dependent functions. Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19: 15-36).

⁴⁷ Villar R, Alvarino MT, Flores R. Departamento de Farmacología, Facultade de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela, Spain. Inhibition by ajoene of protein tyrosine phosphatase activity in human

l'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico⁴⁸ e della sintesi delle prostaglandine⁴⁹.

Indipendentemente dal tipo di meccanismo di azione coinvolto, l'ajoene esercita una potente attività antiaterosclerotica⁵⁰ ed antitrombotica, inibendo la formazione di trombi⁵¹. L'ajoene è risultato terapeuticamente utile nel trattamento delle arteriopatie croniche ostruttive periferiche. In questi pazienti, un trattamento con 800 mg/die di polvere di Aglio per 12 settimane ha determinato un importante miglioramento della distanza di camminamento in assenza di dolore – indice di una migliorata perfusione ematica degli arti inferiori -, una riduzione della viscosità ematica e dell'aggregabilità piastrinica ed una diminuzione della colesterolemia⁵². Buoni risultati sono stati ottenuti anche in volontari che presentavano importanti fattori di rischio di cardiopatia ischemica in età giovanile⁵³.

Altre attività. Fra le altre attività dell'Aglio, è stato segnalato un effetto antiaritmico nel cane⁵⁴ ed una protezione del miocardio nei confronti di ischemie sperimentali⁵⁵.

platelets. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1337: 233-40.

⁴⁸ Srivastava KC, Tyagi OD. Department of Environmental Medicine, Odense University, Denmark. Effects of a garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49: 587-95.

⁴⁹ Ali M. Department of Biochemistry, Kuwait University, Safat. Mechanism by which garlic (*Allium sativum*) inhibits cyclooxygenase activity. Effect of raw versus boiled garlic extract on the synthesis of prostanoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 397-400.

⁵⁰ Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM. Institute of Experimental Cardiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow. Direct anti-atherosclerosis-related effects of garlic. *Ann Med* 1995; 27: 63-5.

⁵¹ “Ajoene, (E,Z)-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide, is a potent antiplatelet compound isolated from alcoholic extracts of garlic (*Allium sativum*). **Ajoene reversibly inhibits in vitro platelet aggregation as well as release reaction induced by all known agonists... Our results indicate that ajoene prevents thrombus formation both at low and high shear rate in citrated whole blood.** The inhibitory effect of ajoene on platelet-thrombus formation seems to be dependent on its inhibition of fibrinogen binding, since significantly higher concentrations of ajoene are needed to affect von Willebrand factor binding to GPIIb/IIIa receptors. Further, ajoene does not impair Ristocetin-induced platelet agglutination, mediated by GPIb. Our results suggest that ajoene may be useful for the acute prevention of thrombus formation induced by vascular damage” (Apitz-Castro R, Badimon JJ, Badimon L. Lab. *Trombosis Experimental, IVIC, Caracas, Venezuela. Effect of ajoene, the major antiplatelet compound from garlic, on platelet thrombus formation. Thromb Res* 1992; 68: 145-55).

⁵² “For the first time, a weak clinical efficacy of a 12-week therapy with garlic powder (daily dose, 800 mg) is demonstrated in patients with peripheral arterial occlusive disease stage II. The increase in walking distance in the verum group by 46 m (from 161.0 ± 65.1 to 207.1 ± 85.0 m) was significantly higher ($P < 0.05$) than in the placebo group (by 31 m, from 172.0 ± 60.9 to 203.1 ± 72.8 The diastolic blood pressure, spontaneous thrombocyte aggregation, plasma viscosity, and cholesterol concentration also decreased significantly. Body weight was maintained. It is quite interesting that the garlic-specific increase in walking distance did not appear to occur until the 5th week of treatment, connected with a simultaneous decrease in spontaneous thrombocyte aggregation. **Therefore, garlic may be an appropriate agent especially for the long-term treatment of an incipient intermittent claudication**” (Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Koscielny J, Wenzel E. Abteilung für Klinische Hamostaseologie und Transfusionsmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar. *Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. Clin Investig* 1993; 71: 383-6).

⁵³ Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Mrowietz C, Koscielny J, Wenzel E. Department of Clinical Haemostasiology and Transfusion Medicine, University of the Saarland, Homburg/Saar, Germany. Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 333-6.

⁵⁴ “The effects of garlic (*Allium sativum L., Liliaceae*) dialysate were studied on arrhythmias induced in anaesthetized dogs and on isolated left rat atria... **The results suggest that garlic dialysate has a significant antiarrhythmic effect in both ventricular and supraventricular arrhythmias**” (Martin N, Bardisa L,

Inoltre, è stata identificata una buona attività dell'Aglio nei confronti dell'*Helicobacter pilori*, agente corresponsabile in alcune situazioni dell'ulcera gastroduodenale⁵⁶; una attività dell'ajoene su alcuni microorganismi Gram-positivi, quali il *Bacillus cereus*, il *Bacillus subtilis*, il *Mycobacterium smegmatis*, *Streptomyces griseus*, lo *Staphylococcus aureus* ed il *Lactobacillus plantarum*, e Gram-negativi, quali l'*Escherichia coli*, la *Klebsiella pneumoniae* e lo *Xanthomonas maltophilia*⁵⁷; una buona efficacia dell'ajoene nelle infezioni micotiche del piede (*Tinea pedis*)⁵⁸, dell'orecchio (otomicosi)⁵⁹ e del cavo orale⁶⁰.

Ancora, l'Aglio possiede una buona attività antisettica, che può risultare utile in caso di infezioni delle vie respiratorie.

Altra interessante attività dell'*Allium sativum*, per la quale viene impiegato dalla *medicina tradizionale*, è una buona attività antielmintica, utile nelle infestazioni intestinali da ascaridi ed ossiuri.

Pantoja C, Vargas M, Quezada P, Valenzuela J. Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile. Anti-arrhythmic profile of a garlic dialysate assayed in dogs and isolated atrial preparations. *J Ethnopharmacol* 1994; 43: 1-8).

⁵⁵ Isensee H, Rietz B, Jacob R. Institute of Physiology II, University of Tübingen, Fed. Rep. of Germany. Cardioprotective actions of garlic (*Allium sativum*). *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 94-8.

⁵⁶ Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, Swanson SR, Potter JD. Cancer Prevention Research Program, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98104, USA. *Helicobacter pylori*-in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 1997; 27: 118-21.

⁵⁷ Naganawa R, Iwata N, Ishikawa K, Fukuda H, Fujino T, Suzuki A. Bio Development Division, Nagoya Seiraku Co., Ltd., Japan. Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 4238-42.

⁵⁸ Ledezma E, DeSousa L, Jorquera A, Sanchez J, Lander A, Rodriguez E, Jain MK, Apitz-Castro R. Centro de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Universidad de Oriente, Nucleo Anzoategui, Puerto La Cruz, Venezuela. Efficacy of ajoene, an organosulphur derived from garlic, in the short-term therapy of *tinea pedis*. *Mycoses* 1996; 39: 393-5.

⁵⁹ Pai ST, Platt MW. Department of Microbiology, University of New Mexico, School of Medicine, Albuquerque 87131. Antifungal effects of *Allium sativum* (garlic) extract against the *Aspergillus* species involved in otomycosis. *Lett Appl Microbiol* 1995; 20: 14-8.

⁶⁰ Ghannoum MA. Department of Botany and Microbiology, Faculty of Science, Kuwait University, Safat. Inhibition of *Candida* adhesion to buccal epithelial cells by an aqueous extract of *Allium sativum* (garlic). *J Appl Bacteriol* 1990; 68: 163-9.

ALGA BRUNA

NOME BOTANICO:

Fucus vesiculosus L. (Fucaceae)

PARTI USATE:

Tallo.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Iodio. Mucopolisaccaridi: alginati, fucoidano, laminarina. Polifenoli. Esteri solforati. Fucosterolo. Fucoxantina. Minerali ed oligoelementi.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione di stimolo del metabolismo basale. Integrazione di iodio ed altri oligoelementi.



IMPIEGO CLINICO:

Condizioni di sovrappeso ed obesità.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 334 mg (titolato allo 0.06% in *iodio totale*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana) corrispondente a 0.2 mg di principio attivo; 4 opercoli al di, pari ad una posologia di 800 µg/die di *iodio*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

A causa della presenza di alginati (dal 15 al 45%) la droga può avere una leggera azione lassativa. I preparati a base di *Fucus vesiculosus* sono controindicati in caso di ipertiroidismo e dovrebbero comunque essere assunti con cautela nei casi in cui si sospetta un cattivo funzionamento della tiroide.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità.

Si consiglia di non assumere Alga bruna in modo continuativo, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il *Fucus vesiculosus* è soprattutto noto ed utilizzato per il suo contenuto in **iodio**, sia libero sia organicamente legato a proteine.

Altri componenti del *Fucus vesiculosus* sono dei **mucopolisaccaridi**: principalmente **acido alginico**, oltre a **fucoidano** (polisaccaride solfato identificato negli anni '70⁶¹, dotato di interessanti attività biologiche⁶²) e **laminarina**; una serie di **composti polifenolici**, tra cui **floroglucinolo** e suoi derivati di struttura polimerica (di-, tri- e tetrameri del floroglucinolo)⁶³, fenilfloroglucinolo, fucoli, florotannini floroglucinolici, etc.; **steroli**⁶⁴, fra i quali il **fucosterolo**⁶⁵; il tetraterpene **fucoxantina**; **lipidi polari**⁶⁶ quali galattolipidi, digliceridi solfati, mono- e poliesteri glicosilsolfati⁶⁷; **pirenoidi**⁶⁸; fino al 15% di **sali minerali**; **oligoelementi**⁶⁹.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'Alga bruna sono:

Regolazione del metabolismo basale. Obesità e sovrappeso. Esiste una stretta correlazione fra metabolismo basale e funzionalità tiroidea. In particolare, gli ormoni tiroidei - tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) – sembrano avere un ruolo importante nell'accoppiamento della fosforilazione ossidativa all'interno del mitocondrio, ovvero nella capacità dell'organello di “accoppiare” l'energia liberata dalla glicolisi aerobica ed anaerobica con la produzione di composti trifosfati ad elevata energia (ATP, GTP, etc.). Tanto maggiore è l'accoppiamento fra processi metabolici e fosforilazione, tanto più efficiente è la produzione di composti fosforilati che saranno poi utilizzati per la sintesi di lipidi o la costruzione di macromolecole. Tanto minore è l'accoppiamento, tanto maggiore sarà l'energia dissipata come calore e sottratta alla lipidosintesi, specialmente nel tessuto adiposo.

⁶¹ Larsen B, Haug A, Painter T. Sulphated polysaccharides in brown algae. 3. The native state of dfucoidan in *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus*. *Acta Cchemica Scandinavica* 1970; 24: 3339-52.

⁶² Patankar MS, Oehninger S, Barnett T, Williams RL, Clark GF. Department of Biochemistry, Eastern Virginia Medical School, Norfolk 23501. A revised structure for fucoidan may explain some of its biological activities. *Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 21770-6.

⁶³ Ragan MA, Craigie JS. Physodes and the phenolic compounds of brown algae. Isolation and characterization of phloroglucinol polymers from *Fucus vesiculosus* (L.). *Canadian Journal of Biochemistry* 1976; 54: 66-73.

⁶⁴ Ikekawa N. Sterol compositions in some green algae and brown algae. *Steroids* 1968; 12: 41-8.

⁶⁵ Di Renzo N. Determination of fucosterol in *Fucus vesiculosus* L. and in extracts of *Fucus vesiculosus* L. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1970; 109: 454-62.

⁶⁶ Polar lipids from *Pelvetia canaliculata* (L) Dech. and Thur., *Fucus vesiculosus* L. and *Fucus servatus* L. Pham-Quang-Liem, Laur MH. *Biochimie* 1974; 56: 925-35.

⁶⁷ Liem PQ, Laur MH. Structure, amount and composition of sulfuric, sulfonic and phosphoric esters of glycosyldiglycerides of three fucaceae. Structures, teneurs et compositions des esters sulfuriques, sulfoniques, phosphoriques des glycosyldiglycerides de trois fucacees. *Biochimie* 1976; 58: 1367-80.

⁶⁸ Evans LV. Distribution of pyrenoids among some brown algae. *Journal of Cell Science* 1966; 1: 449-54.

⁶⁹ Haug A, Smidsrod O. Strontium, calcium and magnesium in brown algae. *Nature* 1967; 215: 1167-8.

Gli ormoni tiroidei sono in grado di accellerare il metabolismo basale, di “disaccoppiare” la fosforilazione ossidativa e, in definitiva, di aumentare il dispendio di energie e ridurre la lipidosintesi.

Il *Fucus vesiculosus* è tradizionalmente utilizzato, per il suo contenuto in iodio minerale ed organico, per stimolare il metabolismo basale nell’ambito di programmi di riduzione del peso corporeo in soggetti obesi o in sovrappeso, specialmente se si sospetta – evenienza relativamente frequente – un rallentamento del metabolismo basale. E’ inoltre interessante segnalare che, a causa della presenza di alginati (dal 15 al 45%), il *Fucus vesiculosus* può avere una leggera azione lassativa, e anche questo effetto può contribuire all’azione della droga sull’obesità.

Integrazione di minerali ed oligoelementi. Il *Fucus vesiculosus* è ampiamente utilizzato come integratore dietetico di iodio, per il suo elevato contenuto di ione. La dose raccomandata giornaliera di iodio varia fra i 60-70 µg/die nel bambino fino ai 250-300 µg/die dell’adulto, ma in alcune particolari situazioni la posologia raccomandata può essere anche sensibilmente superiore.

Oltre che di iodio, il *Fucus vesiculosus* – come altre alghe marine – è particolarmente ricco di oligoelementi, e può essere utilizzato per integrare eventuali carenze dietetiche. Sebbene la composizione possa subire differenze - anche molto evidenti - a seconda dell’ambiente marino nel quale l’alga è stata raccolta, gli ioni più rappresentati sono generalmente Ca, Fe, K, Mg, Na, P e S; in tracce sono presenti anche As, Cd, Co, Cu, Hg, Mn, Ni, Pb e Zn⁷⁰.

Attività antidiabetica. Il *Fucus vesiculosus* ha dimostrato – insieme ad altri estratti di alghe marine, quali la *Laminaria ochroleuca*, la *Saccorhiza polyschides*, l’*Himanthalia elongata* ed il *Codium tomentosum* - di esercitare una attività ipoglicemizzante ed ipotrigliceridemizzante. Somministrato alla dose di 5 mg/kg nel coniglio, il *Fucus vesiculosus* determina una significativa riduzione della glicemia nell’animale normale (18%), che diventa ancora più evidente (50%) nell’animale diabetico. Si osserva anche una buona riduzione dei trigliceridi ematici⁷¹.

Attività anticoagulante e profibrinolitica. Il fucoidano, un polisaccaride solfato presente in rilevante quantità nel *Fucus vesiculosus*, è risultato un composto molto interessante nel campo dell’emostasi e della coagulazione. Caratterizzato dalla presenza di gruppi solfati sulla sua catena polisaccaridica, il fucoidano è strutturalmente simile all’eparina e, in alcuni punti della molecola, le analogie con la sequenza pentasaccaridica dell’eparina che lega l’antitrombina III (AT III) ed il cofattore eparkinico II (EC-II), sono così strette da conferire al fucoidano una significativa attività anticoagulante ed antirombotica. L’attività dipende strettamente dal grado di solfatazione della catena e dalla posizione dei gruppi

⁷⁰ Struck BD, Pelzer R, Ostapczuk P, Emons H, Mohl C. Institut für Angewandte Physikalische Chemie, Forschungszentrum Jülich GmbH, Germany. Statistical evaluation of ecosystem properties influencing the uptake of As, Cd, Co, Cu, Hg, Mn, Ni, Pb and Zn in seaweed (*Fucus vesiculosus*) and common mussel (*Mytilus edulis*). *Science of the Total Environment* 1997; 207: 29-42.

⁷¹ “The hypoglycemic activity of several seaweed extracts on rabbits was studied. Ethanol extracts of *Laminaria ochroleuca*, *Saccorhiza polyschides* and *Fucus vesiculosus* were administered orally to normal animals and their effects on glycemia and triglyceridemia evaluated. Crude polysaccharides and protein solutions from *Himanthalia elongata* and *Codium tomentosum* were also assayed. Polysaccharides and proteins from *H. elongata* caused a significant reduction in blood glucose 8 h after intravenous administration. A case of 5 mg/kg of crude polysaccharide lowered glycemia about 18% in normal rabbits and by about 50% in alloxan-diabetic animals, while the protein solution lowered glycemia in diabetic rabbits by about 30%” (*Hypoglycemic activity of several seaweed extracts*. Lamela M, Anca J, Villar R, Otero J, Calleja JM. Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Spain. *Journal of Ethnopharmacology* 1989; 27: 35-43).

solfato⁷². Fucoidani ad alto grado di solfatazione (rapporto sulfati/zuccheri = 1.98) mostrano una attività anticoagulante, misurata come unità APTT di 173 UI/mg di composto, sensibilmente più elevata di quella dell'eparina (167 UI/mg) usata come standard di riferimento⁷³.

Sebbene l'attività anticoagulante del fucoidano sia difficilmente utilizzabile dopo somministrazione orale per la scarsa biodisponibilità sistemica del polisaccaride e non si osservino modifiche dell'assetto emocoagulativo nelle normali condizioni di uso del *Fucus vesiculosus*, è interessante notare come importanti avanzamenti nella ricerca di farmaci antitrombotici provengano dal mondo delle piante, in generale, e delle alghe marine, in particolare.

Attività antibatterica. Recentemente sono stati scoperti sulla superficie del *Fucus vesiculosus* una serie di batteri marini capaci di produrre antibiotici, con una struttura chimica completamente nuova, attivi sullo *Staphylococcus aureus*, sulla *Pseudomonas aeruginosa*, sull'*Escherichia coli*. L'aspetto più interessante della scoperta è che la produzione di antibiotici è potenziata dal contatto dei batteri marini con batteri terrestri: è probabile che questa originale "collaborazione" fra batteri possa portare alla scoperta di nuovi antibiotici e chemioterapici⁷⁴.

Attività antivirale. In uno screening di componenti diversi del *Fucus vesiculosus* ad attività antivirale, sono stati isolati una serie di polisaccaridi e di polifenoli ad attività antivirale. In particolare, alcuni di questi composti sono risultati in grado di inibire sia l'ingresso del virus HIV all'interno della cellula, sia l'attivazione della transcriptasi inversa, l'enzima che consente al virus HIV di inserirsi nel DNA cellulare e di riprodursi⁷⁵.

⁷² Nishino T, Nishioka C, Ura H, Nagumo T. Department of Biophysics, School of Hygienic Sciences, Kitasato University, Kanagawa, Japan.. Isolation and partial characterization of a novel amino sugar-containing fucan sulfate from commercial *Fucus vesiculosus* fucoidan. *Carbohydrate Research* 1994; 255: 213-24.

⁷³ "Three species of oversulfated fucans having different sulfate contents (the ratio of sulfate/total sugar residues, 1.38-1.98) were prepared by chemical sulfation of a fucan sulfate (sulfate/sugar ratio, 1.28) isolated from the brown seaweed Ecklonia kurome. The anticoagulant activities of the oversulfated fucans were compared with that of a parent fucan with respect to activated partial thromboplastin time (APTT) and thrombin time (TT) in plasma. The respective activities (for APTT and TT) of the oversulfated fucans increased to 110-119% and 108-140% of the original values with increase in their sulfate content. The anticoagulant activity with respect to APTT (173 units/mg) of an oversulfated fucan (sulfate/sugar ratio, 1.98) was higher than that (167 units/mg) of heparin used as a standard. The heparin cofactor II-mediated antithrombin activity of the oversulfated fucans also increased significantly with increase in sulfate content. The maximum activity was higher than those of the parent fucan and heparin. However, the increment of the anticoagulant and the antithrombin effects gradually decreased with increase in the sulfate content of the fucans. These results indicate that the effects of the fucan sulfate are dependent on its sulfate content until a plateau is reached" (Nishino T, Nagumo T. Department of Biophysics, School of Hygienic Sciences, Kitasato University, Kanagawa, Japan. Anticoagulant and antithrombin activities of oversulfated fucans. *Carbohydr Res* 1992; 229: 355-62).

⁷⁴ Cross-species induction and enhancement of antimicrobial activity produced by epibiotic bacteria from marine algae and invertebrates, after exposure to terrestrial bacteria. Mearns-Spragg A, Bregu M, Boyd KG, Burgess JG. Department of Biological Sciences, Heriot-Watt University, Riccarton, Edinburgh, UK. *Letters in Applied Microbiology* 1998; 27: 142-6.

⁷⁵ Beress A, Wassermann O, Tahhan S, Bruhn T, Beress L, Kraiselburg EN, Gonzalez LV, de Motta GE, Chavez PI. Institute of Toxicology, Christian Albrechts-Universität, Kiel, Germany. A new procedure for the isolation of anti-HIV compounds (polysaccharides and polyphenols) from the marine alga *Fucus vesiculosus*. *Journal of Natural Products* 1993; 56: 478-88.

Un altro composto presente nel *Fucus vesiculosus* – lo xilomannano – ha mostrato una buona attività sull’HSV-1 (F, KOS, B-2006) e sull’HSV-2, come pure sul alcune linee cellulari (Vero, HEp-2 and BHK-21)⁷⁶.

Tollerabilità. I preparati a base di *Fucus vesiculosus* non dovrebbero essere assunti in maniera continuativa per periodi superiori a 40-60 giorni, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

Sono controindicati in caso di ipertiroidismo e dovrebbero comunque essere assunti con cautela nei casi in cui si sospetta un cattivo funzionamento della tiroide.

⁷⁶ Pujol CA, Coto CE, Damonte EB. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Determination of the antiviral activity of a naturally occurring sulfated xylomannan under various experimental conditions. Rev Argent Microbiol 1995; 27: 91-8.

ANANAS

NOME BOTANICO:

Ananas sativus Schult. F.

sinonimo: *Ananas comosus* L. Merr.
(Bromeliaceae)

PARTI USATE:

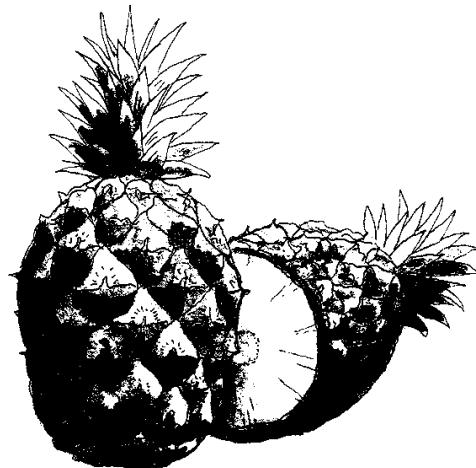
Gambo del frutto.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Bromelina.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione antinfiammatoria, antiedematoso e antidolorifico. Attività proteolitica.



IMPIEGO CLINICO:

Cellulite. Ritenzione idrica. Processi infiammatori ed edematosi in campo medico e chirurgico.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 234 mg (titolato a 12 Unità FIP di *bromelina*/100 mg di fitocomplesso; metodo di determinazione: enzimatico) corrispondente a 28 Unità FIP di bromelina;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 112 Unità FIP/die di *bromelina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

I preparati a base di gambo di Ananas dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela in soggetti con ulcera peptica attiva.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il componente principale del gambo di ananas è rappresentato dalla **bromelina**, che appare oramai come una “famiglia” di proteinasi (enzimi proteolitici), nella quale sono state identificate finora almeno 8 frazioni diverse⁷⁷; sono inoltre presenti la **comosaina** e la **ananainina**, altre due cistein proteinasi enzimaticamente molto vicine alla bromelina⁷⁸. Altri composti minori sono gli acidi cinnamico, p-cumarico e ferulico⁷⁹; polisaccaridi (glucuronoarabinoxilani e xiloglucani); piccole quantità di pectine e glucomannani (o galattoglucomannani)⁸⁰; vitamina C e fibre vegetali⁸¹.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'*Ananas sativum* sono essenzialmente dovuti alla **bromelina**, un complesso di proteinasi dotate di attività diverse. Una rassegna relativamente recente riporta che la sostanza è utilizzata per la sua azione antiinfiammatoria; l’attività fibrinolitica e la proprietà di rimuovere dalle ferite cutanee i tralci di fibrina che

⁷⁷ “Crude bromelain extracts from pineapple stems were fractionated by two-step FPLC-cation-exchange chromatography. At least eight basic proteolytically active components were detected...” (Harrach T, Eckert K, Schulze-Forster K, Nuck R, Grunow D, Maurer HR. Abteilung Pharmazeutische Biochemie, Freie Universität, Berlin, Germany. Isolation and partial characterization of basic proteinases from stem bromelain. *Journal of Protein Chemistry* 1995; 14: 41-52).

⁷⁸ “A mixture of ananain (EC 3.4.22.31) and comosain purified from crude pineapple stem extract was found to contain numerous closely related enzyme forms... Structural and kinetic analyses revealed comosain to be closely related to stem bromelain (EC 3.4.22.32), whereas ananain differed markedly from both comosain and stem bromelain” (Napper AD, Bennett SP, Borowski M, Holdridge MB, Leonard MJ, Rogers EE, Duan Y, Laursen RA, Reinhold B, Shames SL. Genzyme Corporation, Cambridge, MA 02139. Purification and characterization of multiple forms of the pineapple-stem-derived cysteine proteinases ananain and comosain. *Biochemical Journal* 1994; 301: 727-35).

⁷⁹ “Cinnamic, p-coumaric and ferulic acids were isolated from pineapple stems (*Ananas comosus* var. Cayenne)...” (Tawata S, Taira S, Kobamoto N, Zhu J, Ishihara M, Toyama S. Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters. Department of Bioscience and Biotechnology, College of Agriculture, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1996; 60: 909-10).

⁸⁰ “The polysaccharides of cell walls isolated from the fleshy, edible part of the fruit of the monocotyledon pineapple [*Ananas comosus* (L.) Merr.] (family Bromeliaceae) were analyzed chemically... **Glucuronoarabinoxylans were the major non-cellulosic polysaccharides in the pineapple cell walls. Xyloglucans were also present, together with small amounts of pectic polysaccharides and glucomannans (or galactoglucomannans).** The large amounts of glucuronoarabinoxylans and small amounts of pectic polysaccharides resemble the noncellulosic polysaccharide composition of the unlignified cell walls of the Poaceae” (Smith BG, Harris PJ. School of Biological Sciences, University of Auckland, New Zealand. Polysaccharide composition of unlignified cell walls of pineapple [*Ananas comosus* (L.) Merr.] fruit. *Plant Physiology* 1995; 107: 1399-409).

⁸¹ “The sanitary quality of street sold fruits was analyzed during the period from march 1990 thru march 1993 in San Jose, Costa Rica... **The nutritional evaluation shows that fruit portions (except watermelon) satisfy more than 100% of the diary recommendation of vitamin C (60 mg) and 4-7% of the recommended ingestion of dietetic fiber (30g)**” (Monge R, Arias ML, Antillon F, Utzinger D. Facultad de Microbiologia, Universidad de Costa Rica. Microbiological quality of street sold fruits in San Jose, Costa Rica. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion* 1995; 45: 117-21).

possono rallentare la guarigione della ferita stessa; l'inibizione dell'aggregazione piastrinica; l'interferenza con la replicazione e la crescita di cellule maligne; *etc*⁸².

Attività antiedematoso ed antiinfiammatoria. L'attività antiedematoso ed antiinfiammatoria della bromelina è risultata evidente in diversi modelli sperimentali (edema da albumina, carragenina, destrano e lievito, edema traumatico, edema polmonare da adrenalina, *etc*), dopo somministrazione sia orale sia parenterale.

L'attività è stata confermata nell'uomo dove la bromelina è risultata utile nel ridurre la componente infiammatoria ed edematosa di patologie diverse. In una sperimentazione clinica in doppio cieco, controllata con placebo, la somministrazione orale di bromelina ha dimostrato di ridurre l'edema flogistico secondario all'estrazione di un dente molare, in una percentuale variabile fra il 6 ed il 15%⁸³.

La bromelina risulta utile anche in tutte le condizioni edematose e/o infiammatorie dei tessuti molli, quali p.e. edemi sottocutanei secondari a traumi articolari o muscolari (contusioni, strappi o stiramenti muscolari, *etc*), insufficienza venosa cronica ed altre situazioni di rallentato deflusso venoso (varici, varicoflebiti, *etc*), interventi chirurgici (estrazioni dentarie, resezioni di lesioni cutanee, *etc*). La bromelina risulta particolarmente vantaggiosa nei soggetti che presentino controindicazioni all'uso - o una scarsa tollerabilità nei confronti - dei farmaci antiinfiammatori non steroidei, o nei quali l'uso di antiinfiammatori steroidei possa apparire sproporzionato rispetto all'entità del processo infiammatorio ed edematoso.

Cellulite, obesità e sovrappeso. Un uso peculiare e diffuso del gambo d'ananas è rappresentato dalla cellulite. E' noto infatti come una eccessiva ritenzione idosalina nei tessuti sottocutanei contribuisca, insieme al deposito di lipidi nel tessuto adiposo, alla patogenesi della cellulite e alla formazione della cosiddetta "buccia d'arancia", un'alterazione della normale morfologia cutanea tipica della cellulite. Attraverso una rimozione dell'acqua e dei sali accumulatisi nel tessuto sottocutaneo ed una stimolazione della diuresi, il gambo d'ananas può agevolare il ripristino di un normale trofismo cutaneo e la scomparsa delle lesioni tipiche della cellulite.

⁸² "After a short description of the uses of pineapple as folk medicine by the natives of the tropics, **the more important new pharmaceutical applications of bromelain, reported between 1975 and 1978, are presented**. Although the exact chemical structure of all active components of bromelain is not fully determined, this substance has shown distinct pharmacological promise. Its properties include: (1) **interference with growth of malignant cells**; (2) **inhibition of platelet aggregation**; (3) **fibrinolytic activity**; (4) **anti-inflammatory action**; (5) **skin debridement properties**. These biological functions of bromelain, a non-toxic compound, have therapeutic values in modulating: (a) tumor growth; (b) blood coagulation; (c) inflammatory changes; (d) debridement of third degree burns; (e) enhancement of absorption of drugs. **The mechanism of action of bromelain affecting these varied biological effects relates in part to its modulation of the arachidonate cascade**" (Taussig SJ, Batkin S. *Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. Department of Food Science and Human Nutrition, School of Tropical Agriculture, University of Hawaii, Honolulu. Journal of Ethnopharmacology* 1988; 22: 191-203).

⁸³ "A placebo-controlled double-blind study of 100 patients with impacted and/or dislocated lower wisdom teeth was conducted to examine the tolerance and antiphlogistic efficacy of bromelaine: a mixture of proteolytic enzymes from *Ananas comosus*. Treatment was started 1 day prior to third molar surgery with a daily dose of 3 x 80 mg and was continued for a total of 6 days. **On the 1st day following surgery, linear measurement (distance: tragus-pogonion) showed swelling to be 7.5% lower under drug treatment than in the placebo group**. Two-dimensional image evaluation increased this difference to 15.9%, which however still failed to attain the significance level of 20%. Between the 3rd and the 7th postoperative day no differences were found between the two groups regarding the extent of soft tissue swelling or the speed of edema resolution" (Hotz G, Frank T, Zoller J, Wiebelt H. *Antiphlogistic effect of bromelaine following third molar removal. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 1989; 44: 830-2).

Per gli stessi motivi, l’Ananas è spesso inserito nelle diete ipocaloriche di soggetti obesi o in sovrappeso, specialmente quando si sospetta che una ritenzione idrica possa contribuire all’aumento del peso corporeo

Attività sulle ferite e sulle ustioni. Le cistein proteinasi presenti nell’*Ananas comosus* sono state utilizzate con successo nella pulizia di ferite e di ustioni. In un modello di ustione sperimentale nel ratto, l’applicazione di proteinasi 24 ore dopo l’induzione della lesione ha determinato una completa pulizia dei tessuti, e gli AA suggeriscono l’uso dell’ananas in sostituzione della pulizia chirurgica⁸⁴.

L’attività è stata osservata anche in ustioni nell’uomo, dove il trattamento con bromelina comporta – oltre ad una accurata pulizia della lesione – anche una riduzione del dolore⁸⁵.

Altre attività. Si trovano in commercio integratori alimentari a base di bromelina, che favorirebbero la digestione degli alimenti proteici, ma non sono noti dalla letteratura internazionale dati sperimentali o clinici che confermino questo tipo di attività.

Tollerabilità. I preparati a base di gambo di ananas possono essere scarsamente tollerati da soggetti con ulcera peptica attiva.

La bromelina ha una moderata attività antiaggregante piastrinica ed interagisce con alcuni fattori della coagulazione, per cui è possibile un prolungamento del tempo di emorragia in soggetti con diatesi emorragica o in pazienti in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici.

⁸⁴ “A limited in vivo study using 12 rats with full-thickness skin burns injuries was carried out. The animals were treated 24 h postburn with two newly discovered enzyme fractions derived from the stem of the pineapple (*Ananas comosus*). **The results indicated that even debridement of the injury could be effected rapidly (within 4 h).** Although the details of enzyme formulation and clinical application have yet to be established, these findings clearly suggest that two enzyme fractions from pineapple stem have potential as non-surgical debriding agents” (Rowan AD, Christopher CW, Kelley SF, Buttle DJ, Ehrlich HP. Biochemistry Department, Strangeways Research Laboratory, Cambridge, UK. Debridement of experimental full-thickness skin burns of rats with enzyme fractions derived from pineapple stem. *Burns* 1990; 16: 243-6).

⁸⁵ “In an open case observation study involving patients with blunt injuries to the musculoskeletal system, the efficacy and tolerability of high-dose Bromelain POS, a plant-derived enzyme preparation, were investigated. The investigating physician was an orthopedic surgeon who, in addition to the usual therapeutic measures, treated 59 of his patients with the bromelaine preparation. The duration of the application was determined by the nature and severity of the lesion, and varied between one and three weeks. The test criteria were swelling, pain at rest and during movement, and tenderness. These parameters were evaluated on the day of the injury and on five subsequent dates. **Treatment with bromelaine resulted in a clear reduction in all four parameters tested. Both swelling and the symptoms of pain had improved appreciably at all evaluation time points as compared with baseline.** The tolerability of the preparation was very good, and patient compliance was correspondingly high” (Masson M. Bromelain in blunt injuries of the locomotor system. A study of observed applications in general practice. *Fortschritte der Medizin* 1995; 113: 303-6).

ARTIGLIO DEL DIAVOLO

NOME BOTANICO:

Harpagophytum procumbens (Burch.) DC.
(Pedaliaceae)

PARTI USATE:

Radici secondarie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

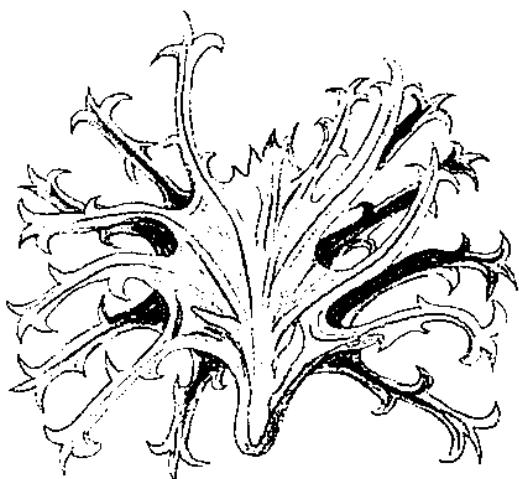
Glicosidi iridoidi: arpagoside, arpagide, procumbide.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività antiinfiammatoria, analgesica ed antireumatica.

IMPIEGO CLINICO:

Reumatismi cronici, artrite reumatoide ed osteoartrosi a differente localizzazione (coxartrosi, gonartrosi). Dolori articolari.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 262 mg (titolato all'1.53% in *arpagoside*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 4 mg di principio attivo;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 16 mg/die di *arpagoside*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità⁸⁶.

⁸⁶ *Adverse Effects of Herbal Drugs*. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin., 1992, pag. 98-99.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le radici secondarie di *Harpagophytum procumbens* contengono principalmente **iridoidi**, chimicamente dei monoterpeni biciclici in forma glicosidica: fra questi il più abbondante è l'**arpagoside**, glicoside iridoide esterificato con l'acido cinnamico, che costituisce circa l'80% degli iridoidi totali. Sono inoltre presenti **procumbide**, **arpagide** (forse prodotto di decomposizione dell'arpagoside) ed **acido cinnamico** libero.

Gli iridoidi dell'Arpagofito sono caratterizzati da un elevato potere amaricante, ed impartiscono alla droga un indice di amaro compreso tra 5.000 e 12.000. Nell'*Harpagophytum procumbens* è inoltre presente una frazione idrosolubile, costituita da stachiosio, raffinosio, saccarosio, glucosio, fruttosio, ed altri mono- e di-saccaridi; inoltre fenoli, *n*-alcani; steroli, lipidi, cere^{87,88,89}.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'*Harpagophytum procumbens* sono:

Medicina popolare. Nella medicina tradizionale sudafricana la droga viene impiegata come tonico amaro nei disturbi digestivi, nelle emopatie, come antipiretico, come analgesico e nei disturbi legati alla gravidanza. In Europa, le indicazioni della medicina popolare sono invece orientate verso disturbi metabolici, artriti, epatopatie, affezioni delle vie biliari, nefropatie, affezioni vescicali, allergie e fenomeni senili in genere. (Wichtl, 1993).

Analgesico-antinfiammatorio-antireumatico. E' noto da tempo che estratti totali di *Harpagophytum procumbens* esercitano attività analgesica, antiflogistica ed antiartritica in modelli sperimentali di infiammazione e di artrite (p.e., l'artrite da formaldeide del ratto albino). Il fitocomplesso di *Harpagophytum procumbens* è oggi utilizzato nel trattamento sintomatico dell'artrite reumatoide, dell'artrosi e di altre malattie reumatiche^{90,91}, ed interessanti osservazioni sperimentali⁹² hanno dimostrato l'attività antinfiammatoria⁹³,

⁸⁷ Ficarra P, Ficarra R, Tommasini A, De Pasquale Costa R, Guarniera Fenech C, Ragusa S. HPLC analysis of a drug in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1986; 125: 250-3.

⁸⁸ Pourrat H; Texier O; Vennat B; Pourrat A; Gaillard J. Etude de la stabilité des iridoïdes d'*Harpagophytum procumbens* DC. au cours de la préparation de poudres et d'atomisats. Stability of iridoids of *Harpagophytum procumbens* DC. during the preparation of powders and atomized drugs. *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1985; 43: 601-6.

⁸⁹ Tunmann P, Bauersfeld HJ. Further components from radix *Harpagophytum procumbens* DC. *Archiv der Pharmazie* 1975; 308: 655-7.

⁹⁰ Grahame R, Robinson BV. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1981; 40: 632.

⁹¹ Caprasse M. Description, identification and therapeutical uses of the "devil's claw": *Harpagophytum procumbens* DC. *Journal de Pharmacie de Belgique* 1980; 35: 143-9.

⁹² Fontaine J, Elchami AA, Vanhaelen M, Vanhaelen-Fastre R. Biological analysis of *Harpagophytum procumbens* D.C. II. Pharmacological analysis of the effects of harpagoside, harpagide and harpagogenine on the isolated guinea-pig ileum. *Journal de Pharmacie de Belgique* 1981; 36: 321-4.

analgesica⁹⁴ ed antireumatica⁹⁵ della droga. Alcuni AA. riferiscono anche i successi riportati nel trattamento di disturbi reumatici all'articolazione del ginocchio con l'iniezione sottocutanea locale di estratti della droga (Wichtl, 1993).

Le proprietà analgesiche-antinfiammatorie di *Harpagophytum procumbens* sono state ampiamente confermate da studi recenti⁹⁶. Alla dose di 100 mg/kg di radice secca, il fitocomplexo ha una significativa attività antinfiammatoria nel test dell'edema da carragenina nel ratto, ed una attività analgesica nel "writhing test" nel topo.

L'attività della droga viene principalmente riferita all'arpagoside. Tuttavia, come per la maggior parte delle droghe, la somministrazione del singolo principio attivo non riproduce esattamente l'attività osservata con il fitocomplexo *in toto*⁹⁷, avendo esso attività analgesica ma non antiinfiammatoria. Questa osservazione dimostra l'errore nel quale molti AA sembrano cadere, volendo riferire ad un solo componente le molteplici attività di un fitocomplexo esercitate invece dal concorso di più sostanze interagenti fra loro.

Anche nel caso dell'*Harpagophytum procumbens*, il cui principio attivo è rappresentato dall'arpagoside, all'attività analgesica-antinfiammatoria della droga contribuiscono senza dubbio anche gli altri componenti del fitocomplexo, probabilmente i glicosidi iridoidi contenuti in quantità minori (acido loganico, aucubina, loganina, etc.), alcuni dei quali sono in grado di determinare una riduzione dal 72 all'80% dell'edema da carragenina nel ratto^{98,99}.

⁹³ Erdos A, Fontaine R, Friebe H, Durand R, Poppinghaus T. Contribution to the pharmacology and toxicology of different extracts as well as the harpagosid from *Harpagophytum procumbens* DC. *Planta Medica* 1978; 34: 97-108.

⁹⁴ Eichler O, Koch C. Antiphlogistic, analgesic and spasmolytic effect of harpagoside, a glycoside from the root of *Harpagophytum procumbens*. *Arzneimittel-Forschung* 1970; 20: 107-9.

⁹⁵ McLeod DW, Revell P, Robinson BV. Investigations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat. *British Journal of Pharmacology* 1979; 66: 140-141.

⁹⁶ "The iridoids of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri* were studied by CLHP. **Harpagoside is the main iridoid for both drugs... The aqueous extracts of both drugs show similar analgesic and anti-inflammatory properties**" (Baghdikian B, Lanher MC, Fleurentin J, Ollivier E. Laboratory of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Marseille, France. An Analytical Study, and Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med* 1997; 63: 171).

⁹⁷ "The dried aqueous extract of *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae) and its main iridoid glycoside, harpagoside, have been evaluated for anti-inflammatory and analgesic effects... **This extract exerted significant and dose-dependent anti-inflammatory and analgesic effects**, from the dose 100 mg of dried secondary roots/kg, the first being obtained on an acute inflammatory process (carrageenan-induced edema test in rats) and the second being obtained against a chemical stimulus (writhing test in mice). **Harpagoside does not appear to be involved in anti-inflammatory properties**, since this iridoid glycoside did not protect against carrageenan inflammatory effects when it was used at 5 and 10 mg/kg; 5 mg corresponding to the quantity contained in 400 mg of dried secondary roots. **The main iridoid glycoside of H. procumbens appears to be implicated in the peripheral analgesic properties of this species**, but other compounds have to be involved" (Lanher MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Laboratoire de Pharmacognosie, Universite de Metz, France. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of *Harpagophytum procumbens*. *Planta Med* 1992; 58:P 117-23).

⁹⁸ Recio MC, Giner RM, Manez S, Rios JL. Departament de Farmacologia, Facultat de Farmacia, Universitat de Valencia, Spain. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. *Planta Med* 1994; 60: 232-4.

⁹⁹ Calis I, Zor M, Basaran AA, Wright AD, Sticher O. Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey. Karsoside and scropolioside D, two new iridoid glycosides from *Scrophularia ilvensis*. *J Nat Prod* 1993; 56: 606-9.

L'*Harpagophytum procumbens* inibisce la sintesi di eicosanoidi *in vitro* in sangue umano¹⁰⁰, ma le attività antinfiammatoria ed antireumatica potrebbero anche essere dovute ad un meccanismo di azione diverso. Altri Autori riportano infatti che la somministrazione di alte dosi di *Harpagophytum procumbens* nel paziente non modifica le concentrazioni plasmatiche di prostaglandine ed altri eicosanoidi, ed ipotizzano che le attività analgesica ed antinfiammatoria possano essere ottenute con un meccanismo diverso da quello dei comuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)¹⁰¹.

Per questo motivo l'impiego clinico dell'Arpagofito non è complicato dagli effetti collaterali gastrointestinali tipici dei FANS; al contrario, l'*Harpagophytum procumbens* è utilizzato con successo nel trattamento anche di disturbi gastrointestinali.

Attività sull'apparato gastrointestinale. Uno degli usi tradizionali della droga riguarda il trattamento dei disturbi digestivi, sicuramente da attribuire agli iridoidi. Per il suo contenuto in iridoidi amari, infatti, l'*Harpagophytum procumbens* viene usato come stomachico ed è considerato fra gli amari tonici più potenti (Weiss, 1996). Stimolando la produzione di bile e lo svuotamento della colecisti, la somministrazione di *Harpagophytum procumbens* può risultare utile nelle discinesie biliari ed in altri disordini dell'intestino tenue superiore. L'infuso è di *Harpagophytum procumbens* è risultato efficace anche nelle enteriti associate a diverticoli duodenali.

E' noto dalla letteratura che composti strutturalmente simili a quelli contenuti nel fitocomplexo di *Harpagophytum procumbens* hanno azione colagoga e coleretica e riducono la colestasi indotta sperimentalmente nell'animale¹⁰². Inoltre, la kutkina – una miscela di glicosidi iridoidi isolati dalla radice di *Picrorhiza kurroa* – riduce nel topo la mortalità da trattamento con *Amanita phalloides*¹⁰³, mentre altri glicosidi iridoidi hanno una attività antiepatotossica in modelli sperimentali diversi di intossicazione epatica¹⁰⁴. E' probabile che simili attività siano proprie anche dell'*Harpagophytum procumbens*, e la conferma sperimentale potrebbe aprire l'uso del fitocomplexo in molti disturbi epatici e gastro-intestinali.

Effetti sull'apparato cardiovascolare. Gli effetti dell'*Harpagophytum procumbens* sull'apparato cardiovascolare sono stati studiati da un gruppo di farmacologi Italiani¹⁰⁵.

¹⁰⁰ Tippler B, Syrovets T, Plaza N, Loew D. *Harpagophytum Procumbens DC Used in Traditional Medicine Inhibits Eicosanoid Biosynthesis in Human Whole Blood*. *Int J Tissue React* 1997; 19: 101.

¹⁰¹ Moussard C, Alber D, Toubin MM, Thevenon N, Henry JC. *Laboratoire de Biochimie Medicale, Hopital Saint-Jacques, Besancon, France. A drug used in traditional medicine, harpagophytum procumbens: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human*. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 46: 283-6.

¹⁰² Mizoguchi Y, Sakagami C, Ichikawa Y, Kobayashi K. *Third Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School, Japan. Choleretic effects of α-iridodiol on experimentally induced intrahepatic cholestasis*. *Planta Med* 1992; 58: 394-7.

¹⁰³ Floersheim GL, Bieri A, Koenig R, Pletscher A. *Department of Research, Zentrum für Lehre und Forschung, Kantonsspital, Basel, Switzerland. Protection against Amanita phalloides by the iridoid glycoside mixture of Picrorhiza kurroa (kutkin)*. *Agents Actions* 1990; 29: 386-7.

¹⁰⁴ Houghton PJ, Hikino H. *Anti-hepatotoxic activity of extracts and constituents of Buddleja species*. *Planta Med* 1989; 55: 123-6.

¹⁰⁵ Occhiuto F, De Pasquale A. *Department of Pharmaco-Biological, University of Messina. Electrophysiological and haemodynamic effects of some active principles of Harpagophytum procumbens DC in the dog*. *Pharmacol Res* 1990; 22 (Suppl 3): 72-3.

Un estratto metanolico di *Harpagophytum procumbens* esercita effetti complessi sulla muscolatura liscia vascolare, mediati da una interferenza con i movimenti del calcio intracellulare¹⁰⁶. *In vivo* il fitocomplesso di *Harpagophytum procumbens* esercita una significativa attività ipotensivante, ed ha un effetto inibitorio sul tessuto di conduzione (effetto cronotropo negativo) riducendo l'ampiezza e la velocità del potenziale di azione; ha una attività bifasica sulla contrattilità ventricolare, aumentandola a bassi dosaggi (effetto inotropo positivo); riduce l'insorgenza di foci ectopici (effetto batmotropo negativo). L'attività antiaritmica dell'*Harpagophytum procumbens* è stata confermata in un modello *in vivo* di tachiaritmia ventricolare iperkinetica indotta da aconitina e, in particolare, nelle aritmie da calcio cloruro e da epinefrina-cloroformio¹⁰⁷.

Se gli effetti osservati nell'animale saranno confermati da opportune sperimentazioni cliniche, potrebbe aprirsi l'uso dell'*Harpagophytum procumbens* come antiaritmico ed inotropo positivo quando sia desiderabile un aumento dell'inotropismo cardiaco.

Altre attività. Il Weiss riferisce di aver condotto una cura di tisane con Artiglio del diavolo nelle malattie metaboliche e di avere osservato “che ne venivano ridotti i valori elevati di colesterolo e di grassi neutri. Pertanto, l'impiego negli anziani, con disturbi reumatici, adiposità e iperlipidemia, sembra molto positivo” (Weiss, 1996; pag. 395).

Tollerabilità. Da studi tossicologici su animali l'Artiglio del diavolo risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia alcuni AA. riferiscono una possibile azione sulla muscolatura uterina¹⁰⁸, per cui è opportuno in questi casi utilizzare il prodotto solo in caso di effettiva necessità.

¹⁰⁶ “Effects of the crude methanolic extract of *Harpagophytum procumbens* secondary roots and two of its active principles, harpagoside and harpagide, on some smooth muscle in vitro have been studied. The results obtained show how the action of *H. procumbens* is due to a complex interaction between the various active principles contained in the drug and suggest that they, especially **harpagoside**, **interfere with the mechanisms that regulate the influx of calcium in the cells**” (Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Ficarra P, Costa De Pasquale R. Department of Pharmacobiological, University of Messina. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations*. *J Ethnopharmacology* 1985; 13: 201-8).

¹⁰⁷ “In Langendorff preparations of rat heart, hyperkinetic ventricular arrhythmias (HVA) have been induced by an ischaemic perfusion (coronary flux 0.5 ml/min; pressure 8 mmHg) and following reperfusion at basal conditions (coronary flux 8 ml/min; pressure 50 mmHg). Crude methanolic extracts of ***Harpagophytum procumbens* secondary roots and harpagoside showed a significant, dose-dependent, protective action toward HVA induced by reperfusion**” (Costa De Pasquale R, Busà G, Circosta C, Iauk L, Ragusa S, Ficarra P, Occhiuto F. Department of Pharmacobiological, University of Messina. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens DC. III Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion*. *J Ethnopharmacology* 1985; 13: 193-199).

¹⁰⁸ “The complete new herbal”. Mabey R. (editor), London: Elm Tree Books, 1988.

BACCELLO DI FAGIOLO

NOME BOTANICO:

Phaseolus vulgaris L. (Leguminosae)

PARTI USATE:

Buccia del frutto (privata dei semi).

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavoni. Faseolina e fitoallessine di struttura analoga. Sali di cromo. Arginina. Acido guanidinaminovalerianico.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione diuretica. Attività ipoglicemizzante ed inibente l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale.

IMPIEGO CLINICO:

Ritenzione idrosalina e sovrappeso. Diabete.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 248 mg; 4 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

L'uso prolungato può dare luogo ad occasionali episodi nausea, gastralgia ed alterazioni dell'alvo.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o speciali precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti dalla letteratura studi in gravidanza e durante l'allattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Nel fitocomplexo del Baccello di fagiolo sono presenti: **faseolina** ed altre fitolessine di struttura analoga; **sali di cromo** (circa 1 ppm); **arginina**; acido salicilico; **flavoni**; **procianidine**; **acido guanidinaminovalerianico**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il fitocomplexo di *Phaseolus vulgaris* sono:

Tradizione e medicina popolare. L'uso medicinale del Baccello di fagiolo è stato introdotto in Europa agli inizi del XVI secolo e descritto nel 1542 dai botanici tedeschi Bock e Fuchs. Nel 1572 Bock per primo descrisse una attività diuretica della droga, ma è stato solo nel 1893 che il dottor Ramm attirò nuovamente l'attenzione sulle proprietà diuretiche della pianta affermando che la decozione produceva entro 24-36 ore, una significativa produzione di urina: "non c'è mezzo migliore per frenare la formazione di acido urico nel corpo e dissolvere i depositi"¹⁰⁹.

Azione diuretica. I baccelli di fagiolo vengono utilizzati per favorire la diuresi ed attenuare alcune forme di disuria; secondo alcuni AA. questa attività sarebbe dovuta ai flavonoidi contenuti nel baccello di fagiolo e, forse, anche a quantità rilevanti di acido guanidinaminovalerianico ad azione diuretica (Weiss, 1996; pag. 390-391). E' possibile che anche l'arginina presente nel fitocomplexo possa avere una attività in tal senso.

L'azione diuretica del Baccello di fagiolo non è stata oggetto di ulteriori studi e conferme negli anni più recenti; tuttavia, anche se non fortissima, essa sembra sufficiente a giustificare l'uso del fitocomplexo, specialmente in quelle condizioni di moderata ritenzione idrosalina che possono contribuire ad aumentare il peso corporeo e ad aggravare panniculopatie sottocutanee localizzate come la cellulite.

Attività ipoglicemizzante e dimagrante. Il Baccello del fagiolo è utilizzato per la sua attività ipoglicemizzante, probabilmente determinata da un ridotto assorbimento dei carboidrati.

Recentemente, infatti, è stato identificato nel fagiolo un inibitore delle α -amilasi salivari e pancreatiche¹¹⁰: questa azione inibente potrebbe determinare una ridotta digestione dei carboidrati ed un minor assorbimento di glucosio e, conseguentemente, migliorare il controllo glicemico nel paziente diabetico.

Per lo stesso motivo il Baccello di fagiolo può essere vantaggiosamente utilizzato da **soggetti con sovrappeso o francamente obesi**. Infatti, l'inibizione delle α -amilasi ed il ridotto assorbimento di carboidrati si traduce in una riduzione delle calorie assunte con la dieta, specialmente nei soggetti – come gli obesi – con una dieta sbilanciata a favore dei carboidrati (pane, pasta, biscotti, etc).

¹⁰⁹ Campanini E. *Fitoterapia e obesità. Trattamento del sovrappeso con le piante medicinali e con i gemmoderivati*. Tecniche Nuove, Milano, 1994, pag. 32.

¹¹⁰ Le Berre-Anton V, Bompard-Gilles C, Payan F, Rouge P. Institut de Pharmacologie et Biologie Structurale, UPS-CNRS No. 9062, Toulouse, France. Characterization and functional properties of the α -amylase inhibitor (α -AI) from kidney bean (*Phaseolus vulgaris*). *Biochim Biophys Acta* 1997; 1343: 31-40.

E' possibile che all'attività ipoglicemizzante e dimagrante del Baccello di fagiolo possano contribuire anche alcune procianidine e tannini condensati presenti nella pianta; sembra infatti che questi composti possano sensibilmente ridurre l'assorbimento di nutrienti¹¹¹.

Inoltre, anche i **sali di cromo** presenti possono contribuire a migliorare il controllo della glicemia in soggetti adulti con intolleranza al glucosio. E' infatti dimostrato che il fabbisogno giornaliero di sali di cromo è di 50-200 µg/die e che una carenza di cromo nella dieta – che può essere osservata nei soggetti che fanno poco uso di alimenti freschi – contribuisce allo sviluppo del diabete mellito dell'adulto e della malattia aterosclerotica¹¹². Alcuni AA hanno anche utilizzato sali organici di cromo nel trattamento coadiuvante delle intolleranze al glucosio¹¹³.

Infine, secondo altri AA all'azione del cromo si aggiungerebbe quella di un inibitore dell'enzima che ossida l'indolacetico, giustificandone la blanda azione ipoglicemizzante¹¹⁴.

¹¹¹ "Dietary tannins are reported to impair the absorption of nutrients and minerals in whole animals and in semi-isolated intestinal preparations. The present studies investigated the effect of purified procyanidin from black beans (*Phaseolus vulgaris*) on absorption of labeled glucose by isolated rat ileum... Procyanidines (PC) significantly inhibited the glucose-dependent and phlorizin-sensitive component of Isc, a similar result was obtained for the alanine-dependent fraction of Isc. In everted ileal sacs PC inhibited Na⁺-dependent uptake of labeled glucose, but not passive uptake, by a noncompetitive mechanism. The effects of PC are reminiscent of those of recognized intestinal secretagogues and suggest that the antinutrient effects of condensed tannins involve stimulation of intestinal secretion at the expense of absorption" (Silverstein LJ, Swanson BG, Moffett D. *Programs in Nutrition and Zoophysiology*, Washington State University, Pullman, WA 99164-4236, USA. *Procyanidin from black beans (*Phaseolus vulgaris*) inhibits nutrient and electrolyte absorption in isolated rat ileum and induces secretion of chloride ion*. *J Nutr* 1996; 126: 1688-95).

¹¹² "Reported values for total body stores of chromium vary between 0.4 mg and 6 mg. Chromium stores may be higher in neonates than in adults, relative to body size, whereas tissular chromium may be depleted in the elderly. The recommended daily allowance for chromium is 50 to 200 µg/day but actual needs are poorly known. Digestive absorption is better for organic chromium, which is part of the "glucose tolerance factor" (GTF), than for inorganic chromium... Chromium is part of the GTF molecule... Chromium deficiency may play a role in a development of some forms of adult diabetes mellitus and of arteriosclerosis. Partial chromium deficiencies seem to be common, especially in individuals with high intakes of refined foods. Acute chromium poisoning is usually due to an excess of chromium (VI) and is sometimes seen in the chromium industry" (Dubois F, Belleville F. *Laboratoire de Biochimie B, CHU Nancy-Brabois, France. Chromium: physiologic role and implications in human pathology*. *Pathol Biol (Paris)* 1991; 39: 801-8).

¹¹³ Djordjevic PB, Dimitrijevic V, Maksimovic R, Vrvic M, Vucetic J. *Diabetes Center, Institute for Endocrinology, Belgrade, Yugoslavia. Application of organic bound chrome in disturbed glycoregulation therapy*. *Transplant Proc* 1995; 27: 3333-4.

¹¹⁴ Capasso F, Grandolini G. *Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali*. Springer-Verlag, 1996, pag. 314-315.

BARDANA

NOME BOTANICO:

Arctium lappa L. (Compositae)

PARTI USATE:

Radice.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi caffeilchinici: acido caffeoico, acido clorogenico, ed altri derivati dell'acido caffeoico. Inulina. Mucillagini. Composti acetilenici solforati. Poliacetilene. Guaianolidi. Acido costusico. Acido γ -guanidino-n-butirrico. Olio essenziale.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività detossificante, diuretica ed antiinfiammatoria-decongestionante.



IMPIEGO CLINICO:

Acne e dermatopatie. Insufficienza epatica.
Iperuricemia.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 262 mg (titolato all'1.9% in *acidi caffeilchinici calcolati come acido clorogenico*; metodo di determinazione: spettrofotometrico) corrispondente a 5 mg di principi attivi;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 20 mg/die di *acidi caffeilchinici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi clinici controllati in gravidanza e durante l'allattamento: si consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in questi casi con prudenza.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali della Bardana (*Arctium lappa*) sono rappresentati dagli **acidi caffeilchinici**, composti polifenolici quali l'acido clorogenico, l'acido caffeoico, l'acido isoclorogenico ed altri derivati dell'acido caffeoico. Sono inoltre presenti elevate quantità di **inulina**, nella misura del 27-45%, e **mucillagini**, per un totale di circa il 69% di carboidrati; una quindicina di **poliacetileni**; dieci **composti acetilenici solforati** diversi, quali acido aretico, arctinone, arctinolo, arctinale; un **olio essenziale** ricco di acidi amari; **acido costusico**; i **guaianolidi** deidrocostusicolattone e 11,13-diidrodeidrocostusicolattone, principi amari della droga; lignani (neoarctina, daucosterolo, arctigenina¹¹⁵, arctina, matairesinolo e lappaolo¹¹⁶). Inoltre sitosterolo, stigmasterolo ed **acido γ-guanidino-n-butirrico**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il fitocomplesso della Bardana sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* la Bardana è utilizzata come diuretico (“depurativo del sangue”), come lassativo, contro la calcolosi biliare o urinaria, per disturbi reumatici nonché, esternamente, per eczemi o ferite a cicatrizzazione torpida (Wichtl, 1993; pag. 99-101).

La radice di Bardana viene utilizzata nella medicina popolare cinese come rimedio per il raffreddore e l'influenza, per la sua attività antinfiammatoria ed anticongestionante. Infatti, l'estratto di Bardana ha dimostrato una significativa attività antinfiammatoria in diversi modelli sperimentali, quale l'infiammazione da carragenina nel ratto¹¹⁷. I componenti del fitocomplesso responsabili di questa attività sono – secondo AA. Cinesi – l'arctina e

¹¹⁵ “In the previous paper, we reported the differentiation inducing activities of lignoids from *Arctium Fructus* (the fruits of *Arctium lappa* L., Compositae) against mouse myeloid leukemia cells (M1). We reinvestigated the active components of this extract and isolated three new diliignans. Furthermore, structure modifications were carried out using the most active lignan (**arctigenin**, 1) and its structure-activity relationship was investigated. Its aliphatic esters were more effective in inducing the differentiation of M1 cells than its aromatic esters. Especially, n-decanoate, which was the most active derivative, induced more than half of the M1 cells into phagocytic cells at a concentration of 2 μM” (Umehara K, Nakamura M, Miyase T, Kuroyanagi M, Ueno A. *Studies on differentiation inducers. VI. Lignan derivatives from Arctium fructus (2)*. School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Japan. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1996; 44: 2300-4).

¹¹⁶ “Six compounds were isolated from the seeds of *Arctium lappa* L. One of them is a new lignan named **neoarctin** B(VI). The structure has been elucidated on the basis of spectral (UV, IR, 1H-NMR, 13C-NMR, DEPT, 2D-NMR and MS) analysis. The other five compounds were identified as **daucosterol (I)**, **arctigenin (II)**, **arctin (III)**, **matairesinol (IV)** and **lappaol F (V)**” (Wang HY, Yang JS. *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing. Studies on the chemical constituents of *Arctium lappa* L.* *Acta Pharmaceutica Sinica* 1993; 28: 911-7).

¹¹⁷ “The effects of *Arctium lappa* L. (root) on anti-inflammatory and free radical scavenger activity were investigated. **Subcutaneous administration of *A. lappa* crude extract significantly decreased carrageenan-induced rat paw edema**. When simultaneously treated with CCl₄, it produced pronounced activities against CCl₄-induced acute liver damage... These findings suggest that *Arctium lappa* possess free radical scavenging activity. The inhibitory effects on carrageenan-induced paw edema and CCl₄-induced hepatotoxicity could be due to the scavenging effect of *A. lappa*” (Lin CC, Lu JM, Yang JJ, Chuang SC, Ujije T. *Anti-inflammatory and radical scavenge effects of *Arctium lappa**. Graduate Institute of Pharmaceutical Sciences, Kaohsiung Medical College, Taiwan).

l'arctigenina, che si forma dal primo composto dopo somministrazione orale¹¹⁸, e potrebbero con la loro attività antiinfiammatoria e decongestionante essere di aiuto specialmente nelle infezioni delle prime vie aeree con interessamento dei seni frontali e mascellari (riniti, sinusiti, etc)

Attività detossificante ed epatoprotettiva. Le fibre contenute nella Bardana sono in grado di legare composti tossici, eventualmente assorbiti per via orale o inalati, quali i policlorobenzeni (PCB), e di facilitarne l'eliminazione¹¹⁹. Con questo meccanismo – e forse anche agendo direttamente sull'epatocita – la Bardana ha una significativa attività protettiva nei confronti dell'epatotossicità indotta sperimentalmente con carbonio tetracloruro (CCl_4)⁵. E' importante sottolineare che anche per gli acidi caffeilchinici, presenti in misura significativa nella Bardana, è stata descritta una potente attività nei confronti di molti agenti epatotossici¹²⁰.

Inoltre, la Bardana riduce l'assorbimento intestinale di colesterolo e di lipidi, ma l'aspetto più interessante è la ridotta formazione di acido litocolico (LCA) dagli acidi colico e deossicolico (DCA). Poiché l'acido litocolico è epatotossico, mutageno e potenzialmente cancerogeno, il rapporto LCA/DCA nella bile e nell'intestino è preso da alcuni AA come indice di rischio per il cancro colorettale. La Bardana – come altre fibre dietetiche – riduce questo indice¹²¹.

Trova pertanto conferma in queste osservazioni sperimentali, l'uso tradizionale della Bardana come epatoprotettore, "depurativo" e "disintossicante".

¹¹⁸ “The fruits of *Arctium lappa* L. is an often-used herbal drug in traditional Chinese medicine for the treatment of common cold caused by wind and heat. This drug contained many constituents, principally arctiin, with arctigenin in smaller amount. In this work, arctiin has been isolated from the fruits of *Arctium lappa*, and then enzymolyzed into arctigenin. The obtained arctiin and arctigenin were characterized and then used as standards for their determination in the crude drug by HPLC. The method is simple, rapid and accurate” (Sun WJ, Sha ZF, Gao H. Determination of arctiin and arctigenin in *Fructus Arctii* by reverse-phase HPLC. Shaanxi Provincial Inst. for Drug Control, Xian. *Acta Pharmaceutica Sinica* 1992; 27: 549-51).

¹¹⁹ “We investigated the binding of PCB by dietary fiber in vivo and in vitro. Forty male rats consisting of four rats a group were housed and rats of each group were given a treatment diet containing rice-bran fiber, spinach fiber, burdock fiber, cabbage fiber, soybean fiber Japanese-radish fiber, carrot fiber, corn fiber and cellulose for five days... A significant correlation existed between the amounts of binding PCB in vitro and fecal PCB output in rats by eight types of dietary fiber ($r = 0.986$, $p < 0.01$)” (Morita K, Hamamura K, Iida T. Fukuoka Institute of Health and Environmental Sciences. Binding of PCB by several types of dietary fiber in vivo and in vitro. *Fukuoka Acta Medica* 1995; 86: 212-7).

¹²⁰ “Hepatoprotective activity guided chemical analyses led to the isolation of two dicaffeoyl quinic acid derivatives, methyl 3,4-di-O-caffeooyl quinate (1) and 3,4-di-O-caffeooyl quinic acid (2)... These compounds were stronger antihepatotoxic agents than glycyrrhizin” (Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Namba T. Research Institute for Wakan-Yaku (Traditional Sion-Japenese Medicines), Toyama Medicine and Pharmaceutical University, Japan. Potent antihepatotoxic activity of dicaffeoyl quinic acids from propolis. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 655-7).

¹²¹ “This study was conducted to evaluate the effects of different types of dietary fibers (DF) under the conditions with or without cholesterol (Chol) loading on the amount and composition of steroids in rat feces... Although the lithocholic acid (LCA)/deoxycholic acid (DCA) ratio, a risk index for colorectal cancer, was significantly lower in the bamboo, burdock and apple groups than in the CP or corn groups when given the diet without Chol, the differences disappeared with the addition of Chol... These results suggest that the intake of some DF by host animals works beneficially for the microbial conversion of BA and Chol in the large intestine but that the addition of Chol acts to cancel such beneficial effects” (Shimizu J, Yamada N, Nakamura K, Takita T, Innami S. Department of Nutrition, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, Japan. Effects of different types of dietary fiber preparations isolated from bamboo shoots, edible burdock, apple and corn on fecal steroid profiles of rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1996; 42: 527-39).

Acne e dermatopatie. La Bardana viene utilizzata nel trattamento di diverse dermatopatie, quali acne, dermatite seborroica e foruncolosi, probabilmente per la sua azione depurativa e disintossicante, stimolante la secrezione epatobiliare e la diuresi, anche se non è chiaro con quale meccanismo di azione la droga eserciti la sua attività.

Come altre fibre dietetiche di origine vegetale – la Bardana possiede attività antiinfiammatoria ed antiossidante¹²², ed è noto che un'eccessiva produzione di sostanze ossidanti nella cute ha un ruolo importante nella patogenesi dell'acne e di altre dermatiti¹²³.

Inoltre, gli acidi caffeoilchinici proteggono il collagene cutaneo dalle alterazioni provocate da una esposizione ai raggi solari o ai raggi UVA¹²⁴, ed inibiscono la ialuronidasi¹²⁵, l'enzima responsabile di gran parte del danno dei tessuti cutanei e sottocutanei che si osserva in corso di acne, dermatite seborroica, etc.

E' probabile, quindi, che dal concorso di tutte queste attività derivi l'efficacia della Bardana in dermatologia descritta dalla *medicina empirica*.

Attività ipoglicemizzante. Per il suo elevato contenuto in inulina (fino al 45%), polisaccaride di riserva contenuto nella radice di sapore leggermente dolce e che non viene assorbito dall'organismo, la Bardana viene utilizzata per rallentare la digestione dei carboidrati, per ridurre l'assorbimento del glucosio e per controllare condizioni di iperglicemia (intolleranza al glucosio).

Attività antiurolitiasica. Secondo alcuni AA. la Bardana ha una moderata attività diuretica ed antilitiasica, ed è forse per questa attività che viene utilizzata nella *medicina popolare* nell'iperuricemia e nelle calcolosi urinarie¹²⁶.

Tollerabilità. Da studi tossicologici su animali la Bardana risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante

¹²² Lin JM, Lin JM, Yang JJ, Chuang SC. Anti-inflammatory and Radical Scavenge Effects of *Arctium lappa*. *Am J Chin Med* 1996; 24: 127.

¹²³ "Oxidative stress involves the adverse effects of oxygen and other free radicals on living tissue... The importance of understanding the action of free radicals on specific target tissues in the skin and how this affects the physiology of the skin in relation to treatment is covered" (Pugliese PT. *The skin, free radicals, and oxidative stress. Dermatol Nurs* 1995; 7: 361-9).

¹²⁴ "The protective effect of caffeoil derivatives on the free radical-induced degradation of Type III collagen has been investigated.... These results indicate that this representative class of polyphenols protects collagen from free radical damage through a scavenging effect on reactive oxygen species and/or C-, N-, S-centered secondary radicals, and provide an indication for their topical use for the prevention/treatment of photodamage of the skin by UVA/UVB radiation, in which oxidative stress plays a crucial role" (Facino RM, Carini M, Aldini G, Saibene L, Pietta P, Mauri P. *Istituto Chimico Farmaceutico Tossicologico, Milan, Italy. Echinacoside and caffeoil conjugates protect collagen from free radical-induced degradation: a potential use of Echinacea extracts in the prevention of skin photodamage. Planta Med* 1995; 61: 510-4)

¹²⁵ "Among these caffeoil conjugates, chicoric and caftaric acids had the greatest antihyaluronidase activity:" (Facino RM, Carini M, Aldini G, Marinello C, Arlandini E, Franzoi L, Colombo M, Pietta P, Mauri P. *Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Milan, Italy. Direct characterization of caffeoil esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from Echinacea angustifolia roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. Farmaco* 1993; 48: 1447-61).

¹²⁶ Grases F, Melero G, Costa-Bauza A, Prieto R, March J G. Department of Chemistry, University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain. *Urolithiasis and phytotherapy. International Urology and Nephrology* 1994; 26: 507-11.

l'allattamento; tuttavia Alcuni AA. riferiscono una possibile azione sulla muscolatura uterina¹²⁷, per cui è opportuno in questi casi utilizzare il prodotto con prudenza.

¹²⁷ "Potential value of plants as source of new antifertility agents I.". *Farnsworth NR., J Pharm Sci, 1975; 64:* 535-98.

BETULLA

NOME BOTANICO:

Betula pendula Roth. e
Betula pubescens Ehrh. (Betulaceae)¹²⁸

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavonoidi: iperoside, quercitrina, miricetina galattoside. Olio essenziale. Alcoli triterpenici. Acidi fenolcarbossilici. Tannini.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione diuretica. Azione antisettica.

IMPIEGO CLINICO:

Come diuretico nelle condizioni edematose, con ritenzione idrica e/o iperazotemia, e nella litiasi urinaria. Dermatopatie. Cellulite.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato al 2.22% in *flavonoidi totali calcolati come iperoside*; metodo di determinazione: spettrofotometrico) corrispondente a 5,5 mg di principi attivi;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 22 mg/die di *flavonoidi totali*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

¹²⁸ Considerazioni tassonomiche: Linneo (1707-1778) aveva classificato le betulle come *Betula alba*. Ehrhart (1742-1795) suddivise la specie linneana in due specie distinte, *B. pubescens* e *B. verrucosa*, quest'ultima chiamata con il sinonimo di *B. pendula* dal suo contemporaneo Roth (1757-1834). Quindi:

Betula pendula Roth. = *Betula verrucosa* Ehrh. = *Betula alba* L. pro maxima parte
Betula pubescens Ehrh. = *Betula alba* L. pro minima parte

La maggior parte delle betulle appartiene alla specie *pendula*; la minor parte alla specie *pubescens*; la specie *alba* comprende ambedue (Pignatti).

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le foglie di Betulla contengono principalmente **flavonoidi**: soprattutto **iperoside**, quercitrina, miricetin-3-galattoside; inoltre altri glicosidi della miricetina e della quercetina, glicosidi del kempferolo, avicularina¹²⁹. In misura minore sono presenti: **olio essenziale** contenente – oltre ad ossidi sesquiterpenici – l'acido metilsalicilico (gaulterina) e betulinolo; **tannini**; acido ascorbico; **acidi fenolcarbossilici** (tra i quali l'acido clorogenico e l'acido caffeoico); resine; **alcoli triterpenici** di tipo dammaranico (Wichtl, 1993; pag. 106-108)¹³⁰.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il fitocomplexo della Betulla sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* le foglie di *Betula pendula* vengono usate come antisettico ed antiinfiammatorio delle vie urinarie, nella gotta e nei reumatismi articolari, contro la caduta dei capelli e gli esantemi (Wichtl, 1993; pag. 106-108).

Attività diuretica ed antiedematoso. Le foglie di Betulla vengono impiegate come diuretico ed antiedematoso. L'azione della Betulla risulta particolarmente utile nella urolitiasi, nella “renella” e nelle affezioni batteriche o infiammatorie delle basse vie urinarie, oltre che nelle condizioni di eccessiva ritenzione idrica sottocutanea.

Secondo alcuni AA, le proprietà della Betulla sono da riferire all'elevato contenuto in flavonoidi della droga: tra questi, spiccano l'*iperoside*, la *queracetina*, la *miricetina-3-galattoside*, ed altri. Questi composti hanno dimostrato di aumentare la diuresi sotto l'aspetto volumetrico con un'accresciuta eliminazione di composti azotati e di cloruri¹³¹.

¹²⁹ “Dried leaves of *Betula pendula* Roth (14 batches) and *B. pubescens* Ehrh. (3 batches) present a similar flavonoid pattern.... total flavonoids, hyperoside, avicularin, galactosyl-3 myricetol, glucuronyl-3 querctinol, querctin. The flavonoid levels were higher in young leaves and lower in old leaves of *B. pendula*. 14 batches of commercial origin were also examined for a comparative study. Pharmacopoeial specifications are proposed for a revision of the monograph "Betulae folium" (*Carnat A, Lacouture I, Fraisse D, Lamaison JL. Laboratoire de Pharmacognosie et Phytotherapie, Faculte de Pharmacie, Clermont-Ferrand. Standardization of the birch leaf. Ann Pharm Franc 1996; 54: 231-5*). ”

¹³⁰ “Three hemolytic dammarane triterpenes, esterified with malonate at C-3 and acetate at C-12, were isolated from the leaves of *Betula pendula*. Their structures were elucidated by chemical and spectroscopic means. Former reports on the presence of saponins in birch leaf extracts could not be confirmed. The hemolytic activity of the extracts, which was ascribed to saponins, is caused by the dammarane esters instead. A fraction containing a mixture of the dammarane esters did not exhibit diuretic activity when tested p.o. in male Wistar rats” (*Rickling B, Glombitzka KW. Institut fur Pharmazeutische Biologie, Universitat Bonn, Nussallee 6, D-5300 Bonn. Saponins in the leaves of birch? Hemolytic dammarane triterpenoid esters of *Betulla pendula*. Planta Medica 1993; 59: 76-79*). ”

¹³¹ “For continuous irrigation of the bladder after prostatic adenomectomy herb infusion (*Urtica dioica* L. 12-15 g/l, *Hypericum perforatum* L. 8-12 g/l, *Marticaria recutita* L. 8-10 g/l, *folia Plantaginis majoris* 7-10 g/l, *Herba Millefolii* 4-6 g/l, *folia Betula* 3-5 g/l, *Artemisia vulgaris* L. 1-2 g/l, *folia Fragaria vesca* 3-4 g/l, water 11 maximum) was dripped through a thin suprapubic and urethral drainages. Such phytoperpfusion of the urinary bladder used in 22 patients reduced postoperative blood loss, bacteriuria, prevented hemorrhagic and purulent inflammation following adenomectomy. Side systemic effects were not reported” (*Davidov MI, Gorunov VG, Kubrikov PG. Phytoperpfusion of the bladder after adenomectomy. Urologia I Nefrologia 1995; 5: 19-20*). ”

Cellulite. Per la sua attività diuretica ed antiedematoso, la Betulla trova la sua indicazione di “elezione” nel trattamento della cellulite, una affezione del tessuto cutaneo e sottocutaneo rappresentata, oltre che da un abnorme deposito di lipidi nel tessuto adiposo, anche da un rallentato deflusso capillare e venoso. Ciò determina una alterata permeabilità vascolare con passaggio di liquidi e sali nel tessuto interstiziale sottocutaneo dove, accumulandosi, danno luogo al segno più tipico della cellulite, la cosiddetta “buccia di arancia”.

BIANCOSPINO

NOME BOTANICO:

Crataegus monogyna Jacq. et sp.p.¹³²
(Rosaceae)

PARTI USATE:

Foglie e sommità fiorite.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavonoidi: iperoside, vitexina-2''-ramnoside, numerosi altri flavonoidi e glicosilflavoni. Procianidine oligomere. Composti triterpenici pentaciclici.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività inotropa positiva ed antiaritmica.
Attività sedativa.

IMPIEGO CLINICO:

Lievi insufficienze cardiache, aritmie (extrasistoli ventricolari, palpitazioni), cuore senile, dispnea cardiaca. Condizioni di ansia, nervosismo ed ipereccitabilità.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato all'1.0% in *flavonoidi totali calcolati come iperoside*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana) corrispondente a 2,5 mg di principi attivi;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 10 mg/die di *flavonoidi*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Per il suo meccanismo di azione, il Biancospino può potenziare l'attività di farmaci inotropi ed ipotensivi somministrati contemporaneamente. Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

¹³² La FU IX considera "droga" le specie *Crataegus laevigata* Poir. DC. (o *oxyacantha* L.) e *Crataegus monogyna* Jacq. emend. Lindm., e considera sofisticazioni le specie *C. nigra* W. et Kit. e *C. azarolus* L., mentre altre Farmacopee li ritengono validi, così come il *C. pentagyna* W. et Kit.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali del Biancospino sono rappresentati da **flavonoidi** – iperoside, vitexina-2''-ramnoside, vitexina, luteolina e luteolina-3,7-diglucoside, rutina, quercetina -4-glucoside, apigenina, inoltre numerosi altri flavonoidi e glicosilflavoni^{133,134} – e da **procianidine oligomere** (dette anche leucoantocianidine o pignogenoli).

Il titolo in flavonoidi della droga, calcolati come iperoside, deve essere, secondo la FU IX, il DAB9 e la Ph.Helv.VII, almeno dello 0.7%.

Altri componenti del fitocomplesso del Biancospino sono: **acidi triterpenici pentaciclici** (acido ursolico¹³⁵, acido crategolico, acido oleanolico, acido acantolico, acido neotegolico); **acidi fenolcarbossilici, amine ed aminopurine, steroli.**

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per fitocomplesso del Biancospino sono:

Attività inotropa positiva e batmotropa negativa. Aumento dell'apporto ematico a coronarie e miocardio. Il Biancospino viene utilizzato ormai da tempo in medicina nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio, in particolare nelle fasi iniziali dell'insufficienza cardiaca, nell'insufficienza coronarica, nelle forme lievi di insufficienza miocardica (I-II stadio, come definiti dalla New York Heart Association), nel cuore senile che ancora non necessiti di un trattamento digitalico, contro il senso di compressione e di oppressione nella regione cardiaca e per lievi disturbi bradicardici del ritmo (Wichtl, 1993, p. 162).

Recenti sperimentazioni cliniche condotte con criteri rigorosi (doppio cieco, controllo con placebo, etc) hanno confermato l'efficacia terapeutica del Biancospino: a fronte di un miglioramento della funzionalità cardiocircolatoria, non sono stati osservati importanti effetti collaterali e, quindi, il rapporto rischio/beneficio del Biancospino può essere considerato molto interessante¹³⁶.

Una sperimentazione clinica multicentrica, controllata con placebo, su 136 pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio allo stadio II della classificazione NYHA, ha dimostrato la superiorità di un estratto di Biancospino rispetto al placebo. I pazienti sono

¹³³ Ficarra P, Ficarra R, de Pasquale A, Monforte MT, Calabro ML. Dipartimento Farmaco-Chimica, Universita di Messina, Italy. High-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus oxyacantha* L. IV. Reversed-phase high-pressure liquid chromatography in flower, leaf and bud extractives of *Crataegus oxyacantha* L. Farmaco 1990; 45: 247-55.

¹³⁴ Budzianowski J, Pakulski G, Robak J. Department of Pharmaceutical Botany, K. Marcinkowski Academy of Medicine, Poznan, Poland. Studies on antioxidative activity of some C-glycosylflavones. Pol J Pharmacol Pharm 1991; 43: 395-401.

¹³⁵ Jia YY, Yan XS, Nie K. Comparative analysis of ursolic acid in *Crataegus pinnatifida* Bge. var. major N.E. Br. before and after processing. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih 1989; 14: 466-8, 510.

¹³⁶ "Hawthorn (*crataegus*) has been used since antiquity for medicinal purposes. More recent research suggests it to be useful in congestive heart failure. Rigorous clinical trials show benefit concerning objective signs and subjective symptoms of congestive heart failure stage NYHA-II. No adverse drug reactions have been reported. It is therefore concluded that **crataegus is an effective and safe therapeutic alternative for this indication**" (Weihmayr T, Ernst E. *Homoopathie-Naturheilverfahren, Munchen. Therapeutic effectiveness of Crataegus. Fortschr Med* 1996; 114: 27-9).

stati trattati per 8 mesi, alla posologia di 2 compresse al dì (*Crataegus-Specialextrakt WS 1442®*): è stato registrato un significativo miglioramento dell'emonidinamica circolatoria. Il miglioramento della funzionalità cardiaca è stato accompagnato da una riduzione della sintomatologia clinica (edema perimalleolare, difficoltà alla respirazione, stanchezza e facile affaticabilità) ed è risultato ancora più significativo tenendo conto del contemporaneo peggioramento della funzionalità cardiaca osservato nei pazienti trattati con placebo¹³⁷.

Tali risultati confermano l'efficacia terapeutica del Biancospino, già osservata precedentemente in 30 pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio di stadio II (NYHA). Il fitocomplexo era stato somministrato alla posologia di 1 compressa ogni 12 ore, per 8 mesi¹³⁸.

L'efficacia terapeutica del Biancospino è generalmente riferita ad una azione inotropa positiva cardiaca e vasodilatatrice periferica, con un profilo parzialmente diverso da quello della digitale e, quindi, con indicazioni diverse¹³⁹. Infatti, a concentrazioni comprese fra 30 e 150 µg/ml, l'estratto di Biancospino esercita un effetto inotropo positivo sui cardiomiociti di ratto, aumentando l'ampiezza della contrazione, analogamente ad altri agenti inotropi, quali la digitale, i β-agonisti ed agenti mobilizzanti del calcio intracellulare. A differenza di quanto osservato con questi composti, però, il dispendio energetico indotto dal Biancospino è sensibilmente minore e, quindi, il miglioramento della funzionalità cardiaca nei soggetti con scompenso cardiaco congestizio è ottenuto a fronte di un ridotto lavoro e di un minore "stress" da parte del miocardio. Questo aspetto

¹³⁷ "In a multicenter, placebo-controlled double-blind study, the efficacy of the Crataegus-Specialextrakt WS 1442 in patients with NYHA stage II cardiac insufficiency was investigated. A total of 136 patients with this diagnosis were admitted to the study and, following a 2-week run-in phase, treated with Crataegus-Specialextract or placebo over a period of 8 weeks. The primary target parameter was the change in the difference of the pressure, heart rate product (systolic blood pressure x heart rate/100)... **On the basis of this variable, a clear improvement in the performance of the heart was shown in the group receiving the test substance**, while the condition of the placebo group progressively worsened. The therapeutic difference between the groups was statistically significant. The positive result for the objective efficacy parameter was confirmed by a statistically obvious superiority of Crataegus in the patient's own assessment of improvement in the main symptoms (reduced performance, shortness of breath, ankle edema etc.). In addition, **active treatment led, in comparison with placebo, to a considerably better quality of life for the patient**, in particular with respect to mental well-being. The tolerability of the active substance proved to be very good-as shown by comprehensive laboratory investigations and the recording of undesirable events. All in all, **the results of the present clinical investigation confirm those of previous studies showing that Crataegus-Specialextrakt WS 1442 is an effective and low-risk phytotherapeutic form of treatment in patients with NYHA II cardiac insufficiency**" (Weikl A, Assmus KD, Neukum-Schmidt A, Schmitz J, Zapfe G, Noh HS, Siegrist J. Hauptkrankenhaus Deggendorf. *Crataegus Special Extract WS 1442. Assessment of objective effectiveness in patients with heart failure (NYHA II)*. Fortschr Med 1996; 114: 291-6).

¹³⁸ "In 30 patients with stage NYHA II cardiac insufficiency, a placebo-controlled randomized double-blind study was carried out to determine the efficacy of the Crataegus special extract WS 1442. Treatment duration was 8 weeks, and the substance was administered at a dose of 1 capsule taken twice a day... **The active substance group showed a statistically significant advantage over placebo in terms of changes in PRP (at a load of 50 W) and the score, but also in the secondary parameter heart rate**" (Leuchtgens H. *Crataegus Special Extract WS 1442 in NYHA II heart failure. A placebo controlled randomized double-blind study*. Fortschr Med 1993; 111: 352-4).

¹³⁹ "The fact that the effectiveness of numerous phyto-preparations has been demonstrated to the satisfaction of traditional medicine has led to increasing interest in phytotherapy. This also applies to Crataegus (whitethorn), the effects of which have been demonstrated in numerous pharmacological studies. **These effects, produced mainly by the flavonoids, indicate a simultaneous cardiotropic and vasodilatory action**, as confirmed clinically in controlled double-blind studies. This means that **Crataegus can be employed for cardiological indications for which digitalis is not (yet) indicated**" (Blesken R. *Crataegus in cardiology*. Fortschr Med 1992; 110: 290-2).

del Biancospino deve essere tenuto in considerazione in rapporto al trattamento con digitale che, se efficace nella fase acuta dello scompenso cardiaco, può portare alla lunga ad un ulteriore esaurimento della “performance” cardiaca¹⁴⁰.

Nello stesso lavoro, è stato osservato un prolungamento del periodo refrattario assoluto del miocardio, che giustifica l’attività batmotropa negativa del Biancospino, ed il suo uso terapeutico in alcune forme di aritmia. Questo dato è un elemento caratterizzante del Biancospino rispetto ad altri farmaci inotropi positivi. Infatti, nel cuore isolato di cavia, il Biancospino è risultato l’unico inotropo che prolunga il periodo refrattario effettivo nei cardiomiociti, mentre composti quali l’adrenalina, l’amrinone, il milrinone e la digossina, lo riducono e, pertanto, possono facilitare l’insorgere di tachiaritmie¹⁴¹.

Il Biancospino sembra pertanto da preferirsi in presenza di una insufficienza cardiaca con tachiaritmia o con tendenza alla tachiaritmia, p.e. in presenza di una contemporanea insufficienza coronarica. Inoltre il Biancospino protegge il miocardio nei confronti dell’ischemia, e questa attività rappresenta un ulteriore elemento qualificante nei confronti di altri farmaci inotropi positivi.

Una frazione idrosolubile del fitocomplesso è risultata efficace *in vitro* alla concentrazione dello 0.05%, nel ridurre il danno miocardico provocato da una ischemia temporanea del cuore isolato di ratto. Per le condizioni nelle quali l’esperimento è stato condotto, l’effetto del Biancospino sembra dovuto ad una azione cardioprotettiva diretta, in assenza di un miglioramento del flusso coronarico, come sostenuto in passato da alcuni AA.¹⁴².

¹⁴⁰ “The hawthorn extract LI 132 (crataegus), prepared from leaves and flowers... was investigated with respect to its effect on the contraction, the energy-turnover and the apparent refractory period (Tref) of isolated cardiac myocytes from adult rats... Within a range of 30-180 µg/ml, the hawthorn extract exhibited a positive inotropic effect on the contraction amplitude accompanied by a moderate increase of energy turnover both for mechanical and ionic processes. In comparison with other positive inotropic interventions, such as application of the β-adrenergic agonist isoprenaline, or of the cardiac glycoside ouabain (g-strophanthin), or elevation of the extracellular Ca²⁺-concentration, the effects of the hawthorn extract were significantly more economical with respect to the energetics of the myocytes. Furthermore the extract prolonged the apparent refractory period in the presence and the absence of isoprenaline, which be indicative for an antiarrhythmic potential” (Popping S; Rose H; Ionescu I; Fischer Y; Kammermeier H. Institute of Physiology, Medical Faculty, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen, Germany. Effect of a hawthorn extract on contraction and energy turnover of isolated rat cardiomyocytes. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1157-61).

¹⁴¹ “Using isolated perfused guinea pig hearts experiments were performed to investigate the influence of crataegus extract LI 132 in comparison to other inotropic drugs - epinephrine (adrenaline, ADR), amrinone (AM), milrinone (MIL) and digoxin (DIG) - on different functional parameters, with special emphasis on the effective refractory period of the myocardium. The simultaneous registration of appropriate parameters allowed to relate the effect on the refractory period to the inotropic, chronotropic, dromotropic and coronary actions of these compounds at each concentration level. All substances, with the exception of CRA, shortened the effective refractory period concentration-dependently... On the contrary, CRA produced a prolongation of the effective refractory period... Thus, the pharmacologic profile of CRA differs from that of other inotropic compounds mainly in this parameter (with potentially reduced arrhythmogenic risk)” (Joseph G, Zhao Y, Klaus W. Institut für Pharmakologie, Universität zu Köln. Pharmacologic action profile of crataegus extract in comparison to epinephrine, amrinone, milrinone and digoxin in the isolated perfused guinea pig heart. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1261-5).

¹⁴² “The effect of the water-soluble fraction of Crataegus (Crataegus extract) on the cardiac mechanical and metabolic function was studied in the isolated, perfused working rat heart during ischemia and reperfusion... With the high concentration of Crataegus extract (0.05%) the mechanical function recovered during reperfusion incompletely without increasing coronary flow... These results demonstrate that Crataegus extract (0.05%) has a cardioprotective effect on the ischemic-reperfused heart, and that the cardioprotective effect is not accompanied by an increase in coronary flow” (Nasa Y, Hashizume H, Hoque AN, Abiko Y. Department of Pharmacology, Tokyo College of Pharmacy, Japan. Protective effect of crataegus

Più recentemente, il Biancospino è risultato efficace nel proteggere il miocardio e preservare l'integrità della membrana cellulare in cardiomiociti di ratto sottoposti ad un periodo di ischemia¹⁴³.

Alcuni AA. hanno studiato gli effetti separati di alcuni composti isolati dal Biancospino. La luteolina-7-glicoside, l'iperoside e la rutina sono risultati i composti più attivi come inotropi e come vasodilatatori coronarici, oltre che come agenti lusitropi (capaci, cioè, di accelerare il rilasciamento dopo la contrazione). La vitexina, la vitexina-ramnoside ed il monoacetil-vitexina-ramnoside – indicato da alcuni AA come il principio attivo del Biancospino – sono risultati meno attivi. L'attività dei componenti del Biancospino non è stata antagonizzata dal propanololo, né da un pretrattamento con reserpina, e sembra riferibile ad una inibizione delle fosfodiesterasi¹⁴⁴.

Gli stessi AA hanno approfondito l'attività del monoacetil-vitexina-ramnoside. Il composto presenta attività antiischemica e vasodilatatrice sull'arteria femorale di coniglio, e potrebbe essere responsabile dell'attività vasodilatatrice coronarica e periferica della droga¹⁴⁵.

Infine, la presenza di procianidine oligomeriche (picnogenoli) nel fitocomplesso di Biancospino può contribuire all'attività miocardioprotettiva¹⁴⁶.

Attività antiipertensiva. Il Biancospino è utilizzato anche per la sua moderata azione antiipertensiva. Secondo il Benigni “l'estratto fluido di Biancospino determina una notevole diminuzione della pressione arteriosa. La sua azione... si svolge essenzialmente sui vasi che vengono dilatati per azione diretta. La vasodilatazione si manifesta anche in

extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. Arzneimittelforschung 1993; 43: 945-9.

¹⁴³ “The effect of the pretreatment with the powder of crataegus on the release of lactate dehydrogenase (LDH) during ischemia and reperfusion was studied in an isolated rat heart model. Male Wistar rats were divided into control and crataegus group (for which the standard diet was mixed with a 2% crataegus powder standardized to 2.2% flavonoids)... **The attenuation of the LDH release by crataegus pretreatment suggests a preservation of the cell membrane and a protection from myocardial damage**” (Al Makdessi S, Sweidan H, Mullner S, Jacob R. Institute of Physiology II, University of Tubingen, Germany. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 25-7).

¹⁴⁴ “The influence of the main flavonoids from Crataegus species (hawthorn, Rosaceae) on coronary flow, heart rate and left ventricular pressure as well as on the velocity of contraction and relaxation was investigated in Langendorff perfused isolated guinea pig hearts at a constant pressure of 70 cmH₂O. Drug action was evaluated in a concentration range of 10⁻⁷ to 5 x 10⁻⁴ mol/l. An increase of coronary flow caused by the O-glycosides luteolin-7-glucoside (186%), hyperoside (66%) and rutin (66%) as well as an increase of the relaxation velocity (positive lusitropism) by luteolin-7-glucoside (104%), hyperoside (62%) and rutin (73%) were the major effects observed at a maximum concentration of 0.5 mmol/l... As previous experiments showed an inhibition of the 3',5'-cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase, **the results suggest an inhibition of this enzyme as the possible underlying mechanism of cardiac action of flavonoids from Crataegus species**” (Schüssler M, Holzl J, Fricke U. Institut für Pharmakologie, Universität zu Köln, Germany. Myocardial effects of flavonoids from Crataegus species. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 842-5).

¹⁴⁵ “Monoacetyl-vitexinrhamnoside is an inodilator whose vasodilatory action may be mediated in part by EDRF in addition to PDE-inhibition. **Monoacetyl-vitexinrhamnoside does possess marked antiischemic properties even in isolated hearts, suggesting an improvement of myocardial perfusion**” (Schüssler M, Holzl J, Rump AF, Fricke U. Institut für Pharmakologie, Universität Köln, Germany. Functional and antiischaemic effects of Monoacetyl-vitexinrhamnoside in different *in vitro* models. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1565-70).

¹⁴⁶ Chatterjee SS, Koch E, Jaggy H, Krzeminski T. In vitro and in vivo Investigations on the Cardioprotective Effects of Oligomeric Procyandins in a Crataegus Extract from Leaves with Flowers. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 821.

animali a zone vasosensibili inattivate ed a vaghi tagliati. Durante l’ipotensione da Biancospino non viene alterato il gioco normale dei riflessi regolatori della pressione del sangue partenti dal seno carotideo” (Benigni, 1963, pag. 146). Per quanto riguarda il meccanismo di azione dell’effetto ipotensivo “... sembrerebbe che questo sia dovuto ad un doppio meccanismo centrale: aumento del tono dell’innervazione frenatrice cardiaca e inibizione riflessa del tono di vasocostrizione” (Benigni, 1963, pag. 146). Nella letteratura più recente, non sono state condotte sperimentazioni cliniche a conferma dell’attività ipotensiva del Biancospino.

Attività ansiolitica. E’ tradizionalmente nota l’azione del Biancospino sul sistema nervoso centrale “su cui agisce come blando sedativo, eliminando così la componente emotiva di certe ipertensioni in individui a temperamento eretistico” (Benigni, 1963, pag. 146). La tradizione Italiana, ad esempio, usa associare al Biancospino altre droghe sedative come la Camomilla (Wichtl, 1993, pag. 161-163).

A tal proposito esistono anche riscontri sperimentali: la somministrazione orale di estratti di *Crataegus levigata* nel topo ha prodotto, in una batteria di quattro distinti modelli sperimentali, una netta, anche se moderata, azione depressiva sul sistema nervoso centrale¹⁴⁷. Inoltre, una sperimentazione clinica multicentrica, controllata con placebo ha dimostrato che il Biancospino – somministrato insieme a Valeriana, Passiflora, Ballota, Cola e Paullinia (*Euphytose®*) – risulta efficace in pazienti con disturbi comportamentali con note ansiose¹⁴⁸.

Attività ipolipemizzante ed antiaterosclerotica. L’estratto alcolico di Biancospino previene l’aumento della lipidemia e della colesterolemia in ratti alimentati con una dieta iperlipidemica. L’effetto è maggiormente evidente sulle lipoproteine a bassa (LDL) e bassissima densità (VLDL), ed è accompagnato da una ridotta deposizione di lipidi nei tessuti¹⁴⁹. L’effetto – che trova conferma in altri studi sperimentali e sembra proprio anche

¹⁴⁷ “Some activities of seven vegetable extracts and an association of them given by oral route were tested on the C.N.S. of the mouse. Among these, *Crataegus oxyacantha* and, less clearly, *Valeriana officinalis* show some sedative activity, whereas the extract from *Passiflora incarnata* gives some anxiolytic effect. *Matricaria chamomilla* and *Piscidia erythrina* stand in an intermediate position between the previous ones. *Hyoscyamus niger* proved to be active in only one of the tests performed, whereas *Atropa belladonna* did not show any activity on the C.N.S. The association of the seven extracts seemed to act in a synergistic way, the resulting activity being sedative at high dosage and anxiolytic at low dosage” (*Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C. Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. Rivista di Neurologia 1981; 51: 297-310*).

¹⁴⁸ “Euphytose (EUP) is a combination of six extracts: *Crataegus*, *Ballota*, *Passiflora* and *Valeriana*, which have mild sedative effects, and *Cola* and *Paullinia*, which mainly act as mild stimulants. This multicenter, double-blind, placebo-controlled general practice study was carried outpatients with adjustment disorder with anxious mood.... From D7 to D28 there was a statistically significant difference ($P = 0.042$) between the two treatments, indicating that EUP is better than placebo in the treatment of adjustment disorder with anxious mood” (*Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. GIS Medicament, Faculte de Medecine, Unite de Psychopharmacologie, Nantes, France. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. Fundam Clin Pharmacol 1997; 11: 127-32*).

¹⁴⁹ “Tincture of *Crataegus* (TCR), an alcoholic extract of the berries of *Crataegus oxyacantha*, when administered to rats fed a hyperlipidemic diet (HLD), could prevent the elevation in plasma lipid levels. A significant decrease in lipid deposits in liver and aorta was also observed. Analysis of the plasma lipoprotein profile showed that TCR produced remarkable reduction in the increased levels of cholesterol, triglycerides and phospholipids in the low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) fractions in hyperlipidemic rats” (*Shanthi S, Parasakthy K, Deepalakshmi PD, Devaraj SN. Department of Biochemistry, University of Madras. Hypolipidemic activity of tincture of Crataegus in rats. Indian J Biochem Biophys 1994; 31: 143-6*).

di altri fitocomplexi della stessa famiglia¹⁵⁰ - è largamente descritto nella medicina tradizionale cinese^{151,152,153}.

L'attività ipocolesterolemizzante del Biancospino è specifica per le lipoproteine più aterogene (LDL e VLDL), e sembra mediato da una maggiore affinità dei recettori LDL presenti sulla membrana degli epatociti per le lipoproteine. Questa "upregulation" recettoriale porta ad un aumento della internalizzazione e del metabolismo delle LDL e, conseguentemente, ad una riduzione della ipercolesterolemia¹⁵⁴. Questa attività del Biancospino risulta di particolare importanza, quando si voglia trattare situazioni di moderato scompenso cardiaco nell'anziano (cuore senile) che soffra anche di una iperliproteinemia, e rappresenta un ulteriore vantaggio sulla gran parte dei farmaci inotropi positivi. Somministrato insieme ad altri fitocomplexi, infatti, il Biancospino è risultato attivo nel prevenire la formazione di placche aterosclerotiche in un modello sperimentale di atherosclerosis¹⁵⁵.

Tollerabilità. Alcune sperimentazioni cliniche riferiscono occasionali episodi di nausea e astenia¹⁵⁶. Per il suo meccanismo di azione, il Biancospino può potenziare l'attività di farmaci inotropi ed ipotensivi somministrati contemporaneamente.

¹⁵⁰ La Cour B, Molgaard P, Yi Z. Guangxi College of Traditional Chinese Medicine. *Traditional Chinese medicine in treatment of hyperlipidaemia*. J Ethnopharmacol 1995; 46: 125-9.

¹⁵¹ Chen JD, Wu YZ, Tao ZL, Chen ZM, Liu XP. Institute of Sports Medicine, Beijing Medical University, China. Hawthorn (shan zha) drink and its lowering effect on blood lipid levels in humans and rats. World Rev Nutr Diet 1995; 77: 147-54.

¹⁵² Guan Y, Zhao S. Affiliated Hospital of Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang. Yishou jiangzhi (de-blood-lipid) tablets in the treatment of hyperlipemia. J Tradit Chin Med 1995; 15: 178-9.

¹⁵³ Chen HB, Jiang JL, Yu L, Gao GY. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing. Comparisons of pharmacological effect and LD50 among four kinds of Hawthorn fruit. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih 1994, 19: 454-5, 510.

¹⁵⁴ "Tincture of Crataegus, (TCR), is a hypocholesterolemic and antiatherosclerotic drug made from berries of hawthorn, Crataegus oxyacantha. Its main constituents are flavonoids, triterpene saponins and a few cardioactive amines. TCR, when administered simultaneously to rats fed an atherogenic diet, significantly increased the binding of ¹²⁵I-LDL to the liver plasma membranes, *in vitro*. Scatchard analysis of the specific binding data revealed that under the influence of TCR treatment the liver membranes bound to a greater number of ¹²⁵I-LDL molecules indicating an enhancement in the LDL-receptor activity. TCR was also shown to increase bile acid excretion and to depress hepatic cholesterol synthesis in atherogenic diet fed rats. With these observations in view, **the hypocholesterolemic action of TCR appears to be due to an upregulation of hepatic LDL-receptors resulting in greater influx of plasma cholesterol into the liver**. TCR also prevents the accumulation of cholesterol in the liver by enhancing cholesterol degradation to bile acids and by simultaneously suppressing cholesterol biosynthesis. The various constituents of TCR may act synergistically to bring about the observed effects" (Rajendran S, Deepalakshmi PD, Parasathy K, Devaraj H, Devaraj SN. Department of Biochemistry, University of Madras, India. Effect of tincture of Crataegus on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. Atherosclerosis 1996; 123: 235-41).

¹⁵⁵ "Two groups of cocks were divided into controls and medications. High lipid food was given to both groups. The medications were given mixture of **Hawthorn** and Motherworn. The effect on prevention and treatment of atherosclerosis with the mixture was observed. The results showed that cholesterol, β-lipid protein, triglyceride, blood sugar, whole blood viscosity, plasma viscosity, electrophoresis of red cell and fibrinogen in the medications were statistically lower than that in the controls. The results confirms **the effect of the mixture on the prevention and treatment of atherosclerosis in the pathology section of coronary artery**" (He G. Ningbo Institute of Medical Sciences. Effect of the prevention and treatment of atherosclerosis of a mixture of Hawthorn and Motherworn. Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih 1990; 10: 361, 326).

¹⁵⁶ Adverse Effects of Herbal Drugs. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin., 1992, pag. 156-158 .

BORRAGINE

NOME BOTANICO:

Borago officinalis L. (Boraginaceae)

PARTI USATE:

Olio estratto dai semi.

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO:

Liquido di colore giallo chiaro, molto fluido e privo di particolare sapore.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi grassi poliinsaturi contenuti nella frazione lipidica del seme: acido γ -linolenico (GLA; ω -6).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) sono i precursori di numerose sostanze (prostaglandine, leucotrieni, etc.) che agiscono ubiquitariamente nell'organismo come modulatori di funzioni biologiche diverse.

IMPIEGO CLINICO:

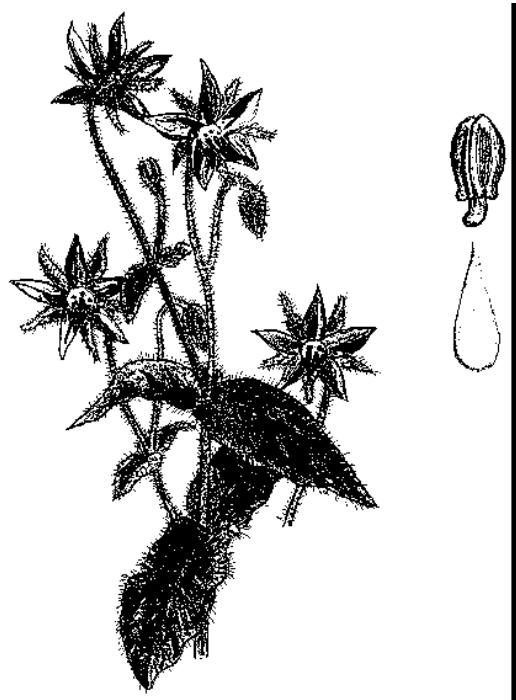
Integrazione dietetica di acido γ -linolenico. Sindrome premenstruale. Dermatiti croniche ed eczema atopico. Prevenzione di molte patologie legate all'invecchiamento: ipertensione e malattia aterosclerotica, artrite reumatoide, etc.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato al 19.2% in acido γ -linolenico; metodo di determinazione: GC) corrispondente a 75 mg di principio attivo; 3-4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 225-300 mg/die di acido γ -linolenico.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Alcuni AA. riferiscono che la somministrazione di olio di Borragine può rendere manifesta una epilessia del lobo temporale, già presente ma non diagnosticata precedentemente, in



soggetti che facciano uso di farmaci epilettogeni quali p.e. le fenotiazine. Nessun effetto sul sistema nervoso centrale è mai stato osservato al di fuori di questa condizione specifica¹⁵⁷.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

¹⁵⁷ Evening primrose. In: *Herbal Medicine. A guide for health-care professionals*. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (eds), The Pharmaceutical Press, London, 1966, pag. 110-113.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'olio di Boragine (*Borago officinalis*) viene utilizzato per il suo molto rilevante contenuto in **acido γ -linolenico (GLA; ω -6)**, un acido grasso poliinsaturo della serie ω -6. Contiene inoltre acido α -linolenico (ALA) della serie ω -3, e numerosi altri acidi grassi poliinsaturi (PUFA). Sia il GLA sia l'ALA sono presenti nel seme di *Borago officinalis* come esteri del glicerolo (triacilgliceroli o trigliceridi), con struttura diversa a seconda del tipo e della posizione dell'acido grasso su uno dei tre carboni del glicerolo. Ne derivano 79 specie diverse di trigliceridi recentemente identificati in HPLC¹⁵⁸.

Il GLA si trova solo nel latte materno, nell'olio di *Oenothera biennis* e nell'olio di *Borago officinalis*, che rappresenta la fonte vegetale più abbondante di questo acido grasso essenziale (ne contiene circa il 20%). In quantità minori è contenuto anche nell'olio di Ribes nero.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica del GLA è stata studiata nel volontario sano, con somministrazione del composto a digiuno, 2 volte al dì (7:00 am, 7:00 p.m.). La biodisponibilità sistemica del GLA è risultata elevata, con un tempo di picco plasmatico compreso fra le 4.4 h del mattino e le 2.7 della sera¹⁵⁹.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'olio di *Borago officinalis* sono:

Integrazione di acidi grassi essenziali. Gli acidi grassi poliinsaturi si caratterizzano per la presenza di doppi legami (o legami insaturi) sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistingue il singolo lipide. Gli acidi grassi poliinsaturi essenziali (EFA), i quali non possono essere sintetizzati dall'organismo ma devono essere introdotti con la dieta, costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi precursori di numerose sostanze di fondamentale attività biologica. A seconda della posizione del primo legame rispetto al carbonio terminale si distinguono due principali classi di EFA, denominate ω -3 ed ω -6 (ovvero, con il primo doppio legame posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico 1).

Nell'ambito della serie ω -6, il cui capostipite è l'acido linoleico (C18:2, n-6), il principale acido grasso dal quale derivano poi gli altri componenti della serie è l'acido γ -linolenico (GLA) (C18:3, n-6). Da esso si formano poi gli acidi arachidonico (C20:4, n-6) e docosapentaenoico (C22:5, n-6). Nell'ambito della serie ω -3 il capostipite è l'acido α -

¹⁵⁸ Laakso P, Voutilainen P. Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, Finland. Analysis of triacylglycerols by silver-ion high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Lipids* 1996; 31: 1311-22.

¹⁵⁹ “ γ -linolenic acid shows an absorption-elimination pattern after the oral administration and its AUC24h and Cmax are significantly increased over the baseline values. After the evening administration, t(max) is shorter (2.7 ± 1.2 h) than after the morning administration (4.4 ± 1.9 h)...” (Martens-Lobenhoffer J, Meyer FP. Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital, Magdeburg, Germany. Pharmacokinetic data of γ -linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil. *Inter J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 363-6).

linolenico (C18:3, n-3) (ALA), dal quale si formano poi gli acidi grassi EPA e DHA (presenti in elevate quantità nell'olio di pesce).

Effetti sul metabolismo delle prostaglandine (PG) e dei leucotrieni (LKT). Il GLA somministrato con la dieta, viene “allungato” di due unità monocarboniose da uno specifico enzima – una elongasi - a formare acido diomogammalinolenico (DGLA)¹⁶⁰. Questo acido grasso è incorporato nei trigliceridi di ogni tessuto dell’organismo ed utilizzato, in presenza di uno stimolo infiammatorio, per la produzione di prostaglandine (PG) e leucotrieni (LKT)¹⁶¹. Questi composti, sintetizzati dalle ciclo- e dalle lipoossigenasi a partire da un acido grasso poliinsaturo, hanno struttura diversa dalle PG e dai LKT prodotti da altri acidi grassi e, rispetto a questi, possono presentare anche attività farmacologiche diverse.

Con questo meccanismo di azione l’olio di *Borago officinalis* ha attività antinfiammatoria in diversi modelli sperimentali¹⁶². Inoltre, la capacità del GLA e del DGLA di modificare la struttura e la funzionalità della membrana cellulare, rende questi composti particolarmente interessanti per alcune patologie croniche, che non hanno ancora trovato un trattamento farmacologico convalidato¹⁶³.

Sindrome premenstruale. La sindrome premenstruale è un problema frequente, caratterizzato da tensione dei seni, irritabilità, tendenza alla depressione, sensazione di gonfiore, mal di testa, che si manifesta nei giorni precedenti l’inizio delle mestruazioni. E’

¹⁶⁰ “γ-linolenic acid (GLA), when provided as a dietary supplement, has been reported to improve clinical symptoms of several inflammatory disorders... Taken together, these data reveal that there are enzymes within the human neutrophil that metabolize GLA or its elongation product DGLA, and that the metabolism of GLA and AA may interact at a number of critical junctures” (Chilton-Lopez, Surette ME, Swan DD, Fonteh AN, Johnson MM, Chilton FH. Department of Internal Medicine, Bowman Gray School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA. Metabolism of γ-linolenic acid in human neutrophils. *Journal of Immunology* 1996; 156: 2941-7).

¹⁶¹ Tocher DR, Bell JG, Farndale BM, Sargent JR. Department of Biological and Molecular Sciences, University of Stirling, Scotland, UK. Effects of dietary γ-linolenic acid-rich borage oil combined with marine fish oils on tissue phospholipid fatty acid composition and production of prostaglandins E and F of the 1-, 2- and 3-series in a marine fish deficient in δ5 fatty acyl desaturase. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1997; 57: 125-34.

¹⁶² “We examined the effect of diets enriched in γ-linolenic acid (GLA) on acute inflammation.. **Diets enriched with GLA suppressed inflammation markedly in all models...** The lesion was far less severe and usual pouch lining architecture was maintained in animals given dietary GLA. Livers of rats fed borage seed oil were enriched in GLA and dihomo-γ-linolenic acid (DGLA), and the DGLA/arachidonate ratio was increased 5-fold compared with animals fed safflower oil. **Enrichment of diet with plant seed oils rich in GLA may provide a way to alter generation of prostaglandins and leukotrienes and to influence acute and chronic inflammatory responses**” (Tate G, Mandell BF, Laposata M, Ohliger D, Baker DG, Schumacher HR, Zurier RB. Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia. Suppression of acute and chronic inflammation by dietary γ-linolenic acid. *J Rheumatol* 1989; 16: 729-34).

¹⁶³ “Considerable debate remains regarding the distinct biological activities of individual polyunsaturated fatty acids (PUFA). One of the most interesting yet controversial dietary approaches has been the possible prophylactic role of dietary γ-linolenic acid (GLA) in treating various chronic disease states. **This strategy is based on the ability of diet to modify cellular lipid composition and eicosanoid (cyclooxygenase and lipoxygenase) biosynthesis...** Although an optimal feeding regimen to maximize the potential benefits of dietary GLA has not yet been determined, **it is the purpose of this review to summarize the most recent research that has focused on objectively and reproducibly determining the mechanism(s) by which GLA may ameliorate health problems**” (Fan YY, Chapkin RS. Faculty of Nutrition, Molecular and Cell Biology Group, Texas A&M University, College Station, TX 77843-2471, USA. Importance of dietary γ-linolenic acid in human health and nutrition. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 1411-4).

opinione diffusa che la sindrome premestruale sia determinata da una eccessiva produzione di prolattina, e che la prostaglandina E₁, prodotta a partire da alcuni acidi grassi poliinsaturi, contribuisca ad attenuare gli effetti di una iperprolattinemia. Per questo motivo, alcuni AA hanno suggerito l'uso del GLA nel trattamento della sindrome premestruale. Tre sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate con placebo, e due lavori su popolazioni di pazienti molto ampie, hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del GLA: i sintomi che più di altri rispondono al trattamento sono la depressione e l'irritabilità, il dolore o la tensione al seno, e la ritenzione idroelettrolitica tipica della sindrome premestruale¹⁶⁴.

Secondo altri AA nella patogenesi della sindrome sarebbe coinvolto anche un disturbo del microcircolo¹⁶⁵, e anche su questo aspetto l'intervento del GLA potrebbe risultare utile.

Dermatiti croniche ed eczema atopico. Nel bambino, la dermatite seborroica è spesso associata ad elevate concentrazioni plasmatiche di acidi grassi 18:1 n-9 e 20:2 n-6. Uno studio clinico ha studiato l'efficacia terapeutica della *Borago officinalis* nel trattamento della dermatite seborroica nel bambino¹⁶⁶: l'effetto benefico dell'olio sembra legato essenzialmente ad una riduzione della evaporazione transdermica e ad una azione reidratante cutanea¹⁶⁷. Alternativamente, si può ipotizzare che la produzione di PG e LKT a ridotta attività proinfiammatoria sia responsabile degli effetti osservati con la *Borago officinalis* in alcune forme di infiammazione cronica¹⁶⁸.

Come l'olio di *Oenothera biennis*, anche l'olio di Borragine - in quanto fonte di GLA -

¹⁶⁴ "Many of the features of the premenstrual syndrome are similar to the effects produced by the injection of prolactin... It is possible that women with the syndrome are abnormally sensitive to normal amounts of prolactin. There is evidence that prostaglandin E₁, derived from dietary essential fatty acids, is able to attenuate the biologic actions of prolactin and that in the absence of prostaglandin E₁ prolactin has exaggerated effects. Attempts were made, therefore, to treat women who had the premenstrual syndrome with γ -linolenic acid, an essential fatty acid precursor of prostaglandin E₁... Three double-blind, placebo-controlled studies, one large open study on women who had failed other kinds of therapy for the premenstrual syndrome and one large open study on new patients all demonstrated that γ -linolenic acid is a highly effective treatment for the depression and irritability, the breast pain and tenderness, and the fluid retention associated with the premenstrual syndrome" (Horrobin DF. *The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome*. J Reprod Med 1983; 28: 465-8).

¹⁶⁵ Simpson LO. Pathology Department, University of Otago Medical School, Dunedin, New Zealand. The etiopathogenesis of premenstrual syndrome as a consequence of altered blood rheology: a new hypothesis. *Medical Hypothesis* 1988; 25: 189-95.

¹⁶⁶ Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrhoeic dermatitis. Tollesson A, Frithz A. *Br J Dermatol* 1993; 129: 95.

¹⁶⁷ "Thirty-seven patients with clinically diagnosed infantile seborrhoeic dermatitis (ISD) were studied... γ -linolenic acid is suggested to be of importance in maintaining normal TEWL and also in promoting recovery in patients suffering from ISD" (Tollesson A, Frithz A. Karolinska Institutet, Department of Dermatology, Sodersjukhuset, Stockholm, Sweden. *Transepidermal water loss and water content in the stratum corneum in infantile seborrhoeic dermatitis*. *Acta Dermato-Venerologica* 1993; 73: 18-20).

¹⁶⁸ "Clinical reports have attributed the amelioration of chronic inflammatory skin disorders to the presence of certain polyunsaturated fatty acids (PUFA) in dietary oils... Our data demonstrated that dietary oils influence the distribution of PUFA in epidermal phospholipids and the epidermal levels of PUFA-derived hydroxy fatty acids... Thus, the altered profiles of epidermal 15-lipoxygenase products generated from particular dietary oils may be responsible, at least in part, for reported ameliorative effects of oils on chronic inflammatory skin disorders" (Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. Department of Dermatology, University of California-Davis School of Medicine. *Dietary supplementation with ethyl ester concentrates of fish oil (n-3) and borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites*. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 98-103).

trova applicazione come supplemento dietetico nelle dermatiti atopiche ed in tutte le condizioni cutanee nelle quali è necessario mantenere una normale idratazione cutanea (p.e. la psoriasi).

Attività antiipertensiva. I ratti SHR sono una specie particolare, che sviluppa nel corso degli anni una forma di ipertensione, in assenza di altre condizioni patologiche ipertensivanti, che ricorda molto da vicino l'*ipertensione essenziale* dell'uomo. L'olio di *Borago officinalis*, aggiunto alla dieta nella percentuale dell'11%, rallenta lo sviluppo di questa ipertensione: è importante notare che l'olio di *Borago officinalis* non ha attività ipotensiva, ma interferisce con i meccanismi biochimici e cellulari che determinano l'ipertensione. Infatti, nei ratti trattati con *Borago officinalis*, l'aldosterone plasmatico è più basso e l'attività reninica più alta rispetto agli animali di controllo, dimostrando una interferenza con il sistema aldosterone-renina-angiotensina¹⁶⁹. Gli stessi AA hanno escluso un effetto dell'olio di *Borago officinalis* sui meccanismi adrenergici o sui movimenti intra- ed extracellulari del calcio¹⁷⁰.

Nell'uomo, alla dose di 4,5 ml/die di olio di borragine, è stata osservata una vasodilatazione periferica, anche in soggetti sani normotesi, che può risultare di utilità in alcune forme di arteriopatia cronica ostruttiva periferica¹⁷¹.

Aggregazione piastrinica ed attività antiaterosclerotica. La possibilità di modificare la composizione qualitativa dei fosfolipidi di membrana con acidi grassi poliinsaturi, ha aperto la prospettiva di intervenire con un supplemento dietetico di olio di *Borago officinalis* sulla reattività piastrinica, uno dei meccanismi responsabili della malattia tromboembolica¹⁷². In effetti, la somministrazione di GLA riduce l'adesione e

¹⁶⁹ "In a previous study, we showed that dietary γ -linolenic acid (GLA), an ω -6 polyunsaturated fatty acid found in borage oil (BOR), attenuates the development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats (SHR)... The BOR-enriched diet reduced adrenal ANG II receptor density and affinity compared to the SES diet. Results suggest that BOR inhibits adrenal responsiveness to ANG II by an action on adrenal receptors. Our findings demonstrated that dietary GLA lowers systemic blood pressure in adult SHR. This effect may be mediated, at least in part, by interference with the renin-angiotensin-aldosterone system at the level of adrenal ANG II receptors" (Engler MM, Schambelan M, Engler MB, Ball DL, Goodfriend TL. Department of Physiological Nursing, University of California-San Francisco, 94143-0610, USA. Effects of dietary γ -linolenic acid on blood pressure and adrenal angiotensin receptors in hypertensive rats. Proc Natl Soc Expt Biol Med 1998; 218: 234-7).

¹⁷⁰ "The effects of oils enriched with γ -linolenic acid (GLA) on blood pressure and pressor responses were examined in spontaneously hypertensive rats (SHR). Rats were fed purified diets containing evening primrose (EPO), black currant (BCO), borage (BOR) or fungal (FGO) oils for 7 weeks. Significant reductions in blood pressure were obtained in SHR rats maintained on diets enriched with GLA oils... The results suggest that GLA-enriched oils inhibit the development of hypertension in the SHR rat. The blood pressure lowering effect is not mediated by altered pressor responses to vasoconstrictor hormones or intracellular calcium mechanisms" (Engler MM. Department of Physiological Nursing, University of California, San Francisco 94143-0610. Comparative study of diets enriched with evening primrose, black currant, borage or fungal oils on blood pressure and pressor responses in spontaneously hypertensive rats. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1993; 49: 809-14).

¹⁷¹ "The effects of dietary safflower (control, n = 10), borage (n = 9), and fish oil (n = 10), as sources of linoleic, γ -linolenic, and eicosapentaenoic acid, respectively, at a dose of 4.5 ml/day for 4 wk, on cardiovascular responses to lower body negative pressure (LBNP) were studied in normotensive humans in a randomized, double-blind design... These data indicate that borage oil augments the arterial baroreflex control of vascular resistance. The vasodilatory effects of fish oil may be mediated via local mechanisms" (Mills DE, Mah M, Ward RP, Morris BL, Floras JS. Department of Health Studies, University of Waterloo, Ontario, Canada. Alteration of baroreflex control of forearm vascular resistance by dietary fatty acids. Am J Physiol 1990; 259: 1164-71).

¹⁷² Barre DE, Holub BJ. Department of Nutritional Sciences, University of Guelph, Ontario, Canada. The effect of borage oil consumption on the composition of individual phospholipids in human platelets. Lipids 1992; 27:

l'aggregazione piastrinica, e l'attività risulta ancora più evidente se si somministrano insieme olio di *Borago officinalis* (ricco di GLA) ed olio di pesce (ricco di EPA ed il DHA)¹⁷³.

L'osservazione che l'olio di *Borago officinalis* riduce la proliferazione di cellule muscolari lisce e macrofagi nella parete arteriosa, ha suggerito la possibilità di utilizzare il prodotto nella prevenzione della malattia aterosclerotica¹⁷⁴. In effetti, le attività combinate dell'olio di *Borago officinalis* sulla parete arteriosa, sui meccanismi regolatori della pressione arteriosa e sulle piastrine, sembrano confermare l'ipotesi.

Artrite reumatoide ed altre artropatie degenerative. Olii contenenti PUFA sono stati utilizzati per ridurre il dolore ed il gonfiore di articolazioni, interessate dall'artrite reumatoide ed altre artropatie. Infatti, nei soggetti trattati con olio di *Borago officinalis* (ricco in GLA) ed olio di pesce (ricco di EPA e DHA), si formano nei neutrofili e nei linfociti una serie di PG e di LKT con ridotta attività proinfiammatoria¹⁷⁵. La somministrazione di GLA alla posologia di 2,4 g come olio di *Borago officinalis* riduce la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T intrarticolari, e l'effetto sembra correlato in maniera dose-dipendente alla concentrazione plasmatica di GLA e DGLA¹⁷⁶.

315-20.

¹⁷³ “We investigated the dynamic changes in fatty acid (FA) composition in platelet phospholipid (PL) and in the release of thromboxane from stimulated platelets in pigs prefed a diet enriched with polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the n-3 and n-6 families of FAs. For 20 days, we fed pigs diets supplemented with either corn oil, fish oil, or fish and borage oil... **Dietary supplementation with borage oil, which contains γ -linolenic acid (GLA), increased dihomoylinolenic acid (DGLA) content in platelet PL...** Following platelet stimulation, TXA₂ production was significantly increased, **an increase that was attenuated in the platelets from pigs prefed fish oil, and even more so in the fish and borage oil-prefed pigs**” (Murray MJ, Zhang T. Department of Anesthesiology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA. *The incorporation of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids into porcine platelet phospholipids and their effects on platelet thromboxane A₂ release. Prostaglandins Leukotrienes and Essentially Fatty Acids* 1997; 56: 223-8).

¹⁷⁴ “This study was conducted to compare the impact of dietary lipids on the ability of macrophages to modulate vascular smooth muscle cell (SMC) DNA synthesis *in vitro*... **These data suggest that borage oil and primrose oil alone or in combination with fish oil influence macrophage/smooth muscle cell interactions in a manner consistent with favorable modulation of the atherogenic process**” (Fan YY, Chapkin RS, Ramos KS. Faculty of Nutrition, Texas A&M University, College Station 77843, USA. *Dietary lipid source alters murine macrophage/vascular smooth muscle cell interactions in vitro. J Nutr* 1996; 126: 2083-8).

¹⁷⁵ “Arachidonic acid (AA) present in lung and liver immune cell phospholipids is the precursor of eicosanoids that promote neutrophil margination, leading to tissue injury and inflammation. **Administration of novel enteral formulations low in linoleic acid (LA) and containing eicosapentaenoic acid (EPA) from fish oil and γ -linolenic acid (GLA) from borage oil displaces AA and promotes cell formation of eicosanoids with reduced inflammatory potential.** The present study was undertaken to determine whether or not short-term provision of enteral diets containing GLA, EPA, or both in a cyclic fashion modulated the fatty acid composition of rat alveolar macrophage (AM) and liver Kupffer and endothelial (K&E) cell phospholipids *in vivo* ... Given the rapid changes in lung and liver immune cell phospholipid fatty acids, **short-term provision of EPA and GLA-enriched diets cyclically or continuously may prove clinically relevant for modulating the fatty acid composition and potential eicosanoid formation by these cells**” (Palombo JD, DeMichele SJ, Lydon E, Bistrian BR. Department of Surgery, Beth Israel Deaconess Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. *Cyclic vs continuous enteral feeding with ω -3 and γ -linolenic fatty acids: effects on modulation of phospholipid fatty acids in rat lung and liver immune cells. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1997; 21: 123-32).

¹⁷⁶ “**Oils enriched in certain polyunsaturated fatty acids suppress joint pain and swelling in rheumatoid arthritis (RA) patients**” (Rossetti RG, Seiler CM, DeLuca P, Laposata M, Zurier RB. Division of Rheumatology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester 01655, USA. *Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. Journal of Leukocyte Biology* 1996; 60: 111-6).

Una sperimentazione clinica in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia terapeutica dell'olio di *Borago officinalis* nel trattamento dell'artrite reumatoide. Somministrato alla posologia di 1,400 mg/die, l'olio ha ridotto la rigidità ed il gonfiore articolare, rispettivamente, del 36% e del 28%. Nessun effetto – e, talvolta, un peggioramento della sintomatologia – è stato osservato nel gruppo trattato con placebo¹⁷⁷.

Neuropatia diabetica. Il diabete sperimentale è accompagnato da una riduzione della velocità di conduzione nervosa (VCN) nell'animale, che provoca deficit sensoriali e motori, e che viene utilizzata come modello per studiare l'effetto di eventuali farmaci sulla neuropatia diabetica. La somministrazione di olio di *Borago officinalis* si è dimostrata efficace nel ridurre del 32 e del 49%, rispettivamente, il danno del nervo sciatico motorio e del nervo safeno afferente (sensorio), proponendosi come una valida possibilità terapeutica nei soggetti diabetici con polineuropatia degenerativa¹⁷⁸.

Fibrosi cistica. La somministrazione di 1,500 mg/die di olio di *Borago officinalis* – equivalente a 330 mg/die di GLA – ha determinato un significativo cambiamento nel profilo dei fosfolipidi presenti nel plasma. Negli stessi soggetti è stato osservato un miglioramento della capacità vitale respiratoria¹⁷⁹.

Tollerabilità. Non vi sono controindicazioni all'uso dell'olio di Boragine ottenuto dai semi. Al contrario, l'uso terapeutico delle droghe di *Borago officinalis* (fiore ed erba) è sconsigliato a causa della presenza di quantità variabili di alcaloidi pirrolizidinici dalle note proprietà epatotossiche.

Biology 1997; 62: 438-43).

¹⁷⁷ “A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial was performed... Thirty-seven patients with rheumatoid arthritis and active synovitis were treated with 1.4 g/d γ -linolenic acid in borage seed oil or cotton seed oil (placebo)... Treatment with γ -linolenic acid resulted in clinically important reduction in the signs and symptoms of disease activity in patients with rheumatoid arthritis ($P < 0.05$). In contrast, patients given a placebo showed no change or showed worsening of disease. γ -linolenic acid reduced the number of tender joints by 36%, the tender joint score by 45%, swollen joint count by 28%, and the swollen joint score by 41%, whereas the placebo group did not show significant improvement in any measure. Overall clinical responses (significant change in four measures) were also better in the treatment group ($P < 0.05$)... γ -linolenic acid in doses used in this study is a well-tolerated and effective treatment for active rheumatoid arthritis. γ -linolenic acid is available worldwide as a component of evening primrose and borage seed oils. It is usually taken in far lower doses than used in this trial” (Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. University of Pennsylvania, Graduate Hospital, Presbyterian Medical Center, Philadelphia. Treatment of rheumatoid arthritis with γ -linolenic acid. *Ann Intern Med* 1993; 119: 867-73).

¹⁷⁸ Dines KC, Cotter MA, Cameron NE. Department of Biomedical Sciences, University of Aberdeen, Marischal College, Scotland, UK. Effectiveness of natural oils as sources of γ -linolenic acid to correct peripheral nerve conduction velocity abnormalities in diabetic rats: modulation by thromboxane A2 inhibition. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996; 55: 159-65.

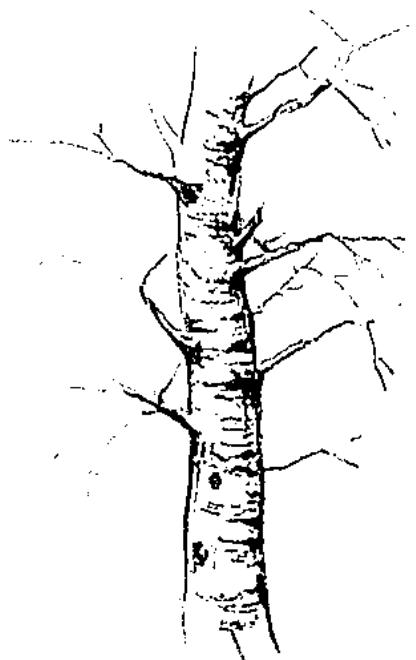
¹⁷⁹ Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, van de Pas M. Department of Endocrinology, University of Gent, Belgium. Effect of administration of γ -linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholesteryl esters in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 1994; 38: 40-7.

CARBONE VEGETALE

DESCRIZIONE:

Polvere finissima, nera, leggera, asciutta, inodore ed insipida.

Per l'uso clinico si preferiscono i carboni di legno dolce, preparati a partire da Tiglio, Pioppo o Salice.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività adsorbente. Riduzione della motilità e prolungamento del tempo di transito gastrointestinale.

IMPIEGO CLINICO:

Flatulenza (meteorismo).

Dispepsie gastriche o intestinali, con fermentazione e formazione di gas. Diarree.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE:

compressa da 275 mg; 4-6 compresse al dì, lontano dai pasti;
opercolo da 220 mg; 4-6 opercoli al dì, lontano dai pasti.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Sebbene non siano state descritte significative interferenze del carbone vegetale con l'assorbimento di farmaci somministrati contemporaneamente, la prudenza consiglia di somministrare altri farmaci in un intervallo compreso fra 30 minuti prima e 2 ore dopo l'assunzione di carbone vegetale.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

PRODUZIONE

Il carbone vegetale è ottenuto mediante un particolare processo di carbonizzazione a partire da legnami specifici (i carboni medicinali sono preparati da legni dolci, quali tiglio, pioppo, salice) appositamente coltivati per questo scopo. La trasformazione che avviene è in sostanza una distillazione secca del legno, di cui il carbone rappresenta il residuo solido. Al termine di tale processo si presenta sotto forma di pezzi e masse nere bluastre, leggere, porose e fragili, con frattura netta e lucente e che spesso conservano la forma e la struttura della parte di pianta da cui sono state ottenute. Seguono poi il lavaggio e la lavorazione successiva.

I carboni medicinali, detti anche “carboni attivi”, ottenuti dal carbone vegetale in seguito ad un particolare processo, sono caratterizzati da un alto contenuto di carbonio (80-95%, il resto è principalmente ossigeno e idrogeno), da un'elevata porosità e da una grande superficie interna, e grazie a tali caratteristiche sono in grado di trattenere le sostanze estranee per adsorbimento e per condensazione capillare, sostanze che possono poi nuovamente cedere senza alterarne la struttura chimica.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il *carbone vegetale* sono:

Attività antimeteroica ed antidiarroica. Il *carbone vegetale* viene utilizzato in terapia per le sue proprietà adsorbenti, sia nei confronti di gas che di particelle solide.

Per uso interno, il carbone viene somministrato *per os* nel trattamento di alcune alterazioni della funzionalità gastrointestinale, nelle condizioni di flatulenza e meteorismo, nelle fermentazioni intestinali abnormali, nell'alito fetido, *etc.*, alla dose di 250 – 1250 mg/die, spesso associato, quando vi sia l'indicazione opportuna, con farmaci ad azione diversa (antisettici, astringenti, sedativi, *etc.*).

Una delle applicazioni tradizionali del *carbone vegetale* è il trattamento o la prevenzione delle diarree infettive e/o iatogene. Il trattamento con antibiotici può portare – specialmente nel bambino o nell'anziano – ad una alterazione della flora batterica intestinale, che favorisce la colonizzazione di microorganismi patogeni e lo sviluppo di enteriti e gastroenteriti¹⁸⁰.

La somministrazione di adsorbenti intestinali può, in queste situazioni, risultare utile, riducendo l'assorbimento di enterotossine dal tratto gastrointestinale¹⁸¹.

¹⁸⁰ “Antibiotic therapy is one of the major factors leading to disturbances in the intestinal flora. This can lead to chronic diarrhea and life threatening pseudomembranous colitis. Much attention had recently been focused on so-called translocation of endotoxins and bacteria through the intestinal wall which lead to systemic infection, shock and multiorgan failure. Prevention is based on the proper choice of antibiotic and administration of lactic-acid bacteria” (*Socha J. Oddzial Gastroenterologii Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawie. Intestinal microflora and antibiotic therapy. Pediatr Pol 1995; 70: 547-52*).

¹⁸¹ “The intestinal mucosa protects the body from a large reservoir of intraluminal pathogenic bacteria and endotoxins. This mucosal barrier is disrupted by the inflammation and ulceration of inflammatory bowel disease and may permit the absorption of toxic bacterial products... Enteral administration of adsorbents controls gut derived systemic endotoxaemia in experimental colitis in animals and may be a useful antiendotoxin treatment in patients with inflammatory bowel disease” (*Gardiner KR, Anderson NH, McCaigue MD, Erwin PJ, Halliday MI, Rowlands BJ. Department of Surgery, Queen's University of Belfast, Northern Ireland. Adsorbents as antiendotoxin agents in experimental colitis. Gut 1993; 34: 51-5*).

Il carbone è infatti risultato particolarmente attivo in molte forme di diarrea infantile¹⁸² e nella diarrea del viaggiatore¹⁸³.

Inoltre, per la sua capacità di adsorbire sostanze e corpi della più diversa natura (tossine batteriche, germi, alcaloidi, composti chimici, gas, etc), inibendone quindi temporaneamente le eventuali azioni nocive e l'assorbimento da parte dell'organismo, il carbone è impiegato come antidoto generico in diversi avvelenamenti (a posologie molto più elevate di 5-10 g *per os* in sospensione acquosa, più volte al giorno secondo le necessità)¹⁸⁴.

¹⁸² “Granule of children-diarrhea fast-stopping is a proved recipe composed of charcoal etc... Clinical tests and experiments showed that this medicine had no toxic or side effects. The diarrhea-cure mechanisms were (1) Inhibiting germs so as to eliminate pathogeny. (2) Adjusting and improving organism immunity function. (3) Accelerating the recovery of intestinal digestion and absorption functions. (4) Inhibiting intestinal movement” (*Li YL. Henan College of TCM, Zhengzhou. Clinical and experimental study on the treatment of children diarrhea by granule of children-diarrhea fast-stopping. Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih 1991; 11: 79-82*).

¹⁸³ Ziegenhagen DJ, Raedsch R, Kruis W. *Klinik I fur Innere Medizin, Universitat zu Koln. Traveler's diarrhea in Turkey. Prospective randomized therapeutic comparison of charcoal versus tannin albuminate/ethacridine lactate. Med Klin 1992; 87: 637-9.*

¹⁸⁴ *Enciclopedia Medica Italiana. USES Edizioni Scientifiche, Firenze, 1974, pag. 706.*

CARCIOFO

NOME BOTANICO:

Cynara scolymus L. (Compositae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi caffeilchinici: acidi monocaffeilchinici (acido clorogenico, criptoclorogenico, neoclorogenico) e acidi dicaffeilchinici (cinarina). Eterosidi flavonoidici. Lattoni sesquiterpenici.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività epatoprotettrice, colagoga e coleretica. Attività ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante e diuretica.



IMPIEGO CLINICO:

Lieve insufficienza epatica. Disordini epato-biliari. Ipercolesterolemie.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 234 mg (titolato al 3.0% in *acidi caffeilchinici calcolati come acido clorogenico*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana) corrispondente a 7 mg di principi attivi;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 28 mg/die di *acidi caffeilchinici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Per i suoi effetti stimolanti la produzione di bile e la contrazione della cistifellea e delle vie biliari, il Carciofo dovrebbe essere utilizzato con molta cautela nei soggetti con calcolosi biliare. Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I principali costituenti delle foglie di Carciofo sono rappresentati da un gruppo di composti noti collettivamente col nome di **frazione O-difenolica** e corrispondenti ad esteri degli acidi caffeo e chinico: gli **isomeri dell'acido monocaffeilchinico** (acido 1-caffeilchinico, acido 3-caffeilchinico o **acido clorogenico**, acido 4-caffeilchinico o criptoclorogenico e 5-caffeilchinico o neoclorogenico) e gli **acidi dicaffeilchinici** (1,3-dicaffeilchinico, 1,5-dicaffeilchinico o **cinarina**, e 3,5-dicaffeilchinico).

Sono inoltre presenti dei **lattoni sesquiterpenici** di sapore amaro, principalmente **cinaropicrina** (ed inoltre deidrocinaropicrina, groseimina, cinarotriolo); **acidi organici** (acido glicolico, acido glicerico, acido malico, acido lattico, acido idrossimetilacrilico); **eterosidi flavonoidici: scolimoside** (luteololo 7-ramnoglucoside), **cinaroside** (luteololo 7-glucoside), **cinaratrioside** (luteololo 7-ramnoglucoside 4'-glucoside).

Altri componenti delle foglie di Carciofo sono apigenina, luteolina, scopoletina, esperitina, esperidoside, esculetin-6-O- β -glucoside, mucillagini, pectine, tannini, etc¹⁸⁵.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il Carciofo sono:

Metabolismo del colesterolo. Nel 1963 il Benigni scriveva che “l’azione del Carciofo sul ricambio del colesterolo è certamente una delle più importanti, in relazione soprattutto alle applicazioni terapeutiche che ne possono derivare in quelle malattie che alcuni AA attribuiscono ad eccesso di colesterina e fra le quali sarebbe da annoverare la malattia aterosclerotica”.

A distanza di oltre 30 anni, l’osservazione storica del Benigni trova la sua conferma e la sua base biochimica, in una indagine condotta dal Physiologisch-chemisches Institut dell’Università di Tubinga, sugli effetti della *Cynara scolymus* sulla sintesi intraepatica del colesterolo¹⁸⁶. A concentrazioni comprese fra 7 e 100 μ M, un estratto acquoso di foglie di *Cynara scolymus* determina una inibizione del 20% dell’attività dell’idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), l’enzima limitante la sintesi del colesterolo endogeno a livello epatico. A concentrazioni più elevate, il blocco della sintesi del colesterolo è decisamente più marcato. L’aggiunta di malonilCoA al sistema cellulare ripristina la sintesi di colesterolo, dimostrando che che l’HMG-CoA reduttasi è l’unico enzima inibito dalla *Cynara scolymus*.

Un recente lavoro pubblicato sul *British Journal of Phytotherapy* riporta una notevole diminuzione dei livelli lipidici ottenuta con succo di carciofo confrontata con quella ottenuta mediante fibrati in un totale di 84 pazienti con iperlipidemia secondaria, divisi in 4 gruppi diversi. Dopo 6 settimane di trattamento i livelli di colesterolo totale, colesterolo

¹⁸⁵ “From the leaves of *Cynara scolymus* the following substances were isolated: apigenin, luteolin, luteolin-4'-glucoside, cynaroside, scolimoside, cosmoside, quercetin, rutin, chlorogenic acid, caffeoic acid, iso-chlorogenic acid, luteolin-7-gentibioside, along with the more uncommon scopoletin, hesperitin, hesperidoside, esculetin-6-O- β -glucoside; moreover maritimein was for the first time isolated and identified in the genus” (*Hinou J, Harvala C, Philianos S. Polyphenolic substances of *Cynara scolymus* L. leaves. Substances polyphenoliques des feuilles de *Cynara scolymus* L. Annales Pharmaceutiques Francaises 1989; 47: 95-8*).

¹⁸⁶ *Gebhardt R. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. Cell Biol Toxicol 1997; 13: 58.*

LDL e trigliceridi tendevano a diminuire e il colesterolo HDL ad aumentare. Prolungando la terapia a 12 settimane si è avuto un forte abbassamento dei trigliceridi, specialmente quando i valori iniziali erano molto elevati. Nei 3 gruppi la diminuzione è stata rispettivamente del 5%, 6.7% e 12.9%, mentre coi fibrati è stata del 10-15%. Questo dimostra la validità dell'uso del prodotto nel trattamento dell'iperlipidemia¹⁸⁷.

Lo screening di diversi costituenti della *Cynara scolymus* nelle stesse condizioni sperimentali, ha dimostrato che il **cinaroside** e, in particolare, il suo aglycone luteolina, sono responsabili dell'inibizione, mentre l'acido clorogenico è molto meno efficace e l'acido caffeoico, la cinarina ed altri acidi dicaffeoilchinici risultano inefficaci¹⁸⁸. Questa osservazione giustifica l'apparente discrepanza fra l'attività ipolipemizzante della *Cynara scolymus* riportata nella medicina tradizionale¹⁸⁹ e la mancanza di effetti della cinarina (250 – 750 mg/die) in pazienti con ipercolesterolemia familiare¹⁹⁰.

La *Cynara scolymus* è in grado di inibire la sintesi del colesterolo con un meccanismo simile a quello di specialità medicinali, quali la simvastatina, la pravastatina ed altri composti appartenenti alla famiglia delle "statine" e, analogamente a quanto avviene per queste sostanze, è ipotizzabile che l'azione ipocolesterolemizzante della *Cynara scolymus* possa essere potenziata dalla contemporanea somministrazione di farmaci o fitocomplessi in grado di sequestrare a livello intestinale gli acidi biliari (p.e. il Guggul, la resina *Commiphora mukul*).

Coleretico-colagogo. Sempre secondo il Benigni (1963) "ai preparati di Carciofo deve essere attribuita un'azione colagoga pura; tale azione è desiderabile, evitando essa i pericoli inerenti a eventuali stati spastici conseguenti a fatti colangitici; essa si manifesterebbe infatti soltanto in senso fisiologico stimolando la funzione cellulare e la secrezione epatica. Questi risultati corrisponderebbero a quelli ottenuti da alcuni AA con esperienze eseguite su animali, secondo le quali il Carciofo ed altri coleretici vegetali stimolano anzitutto il fegato ad un aumento di secrezione, senza che la composizione della bile presenti differenze notevoli ed essenziali di fronte ai valori iniziali".

L'acido clorogenico è descritto come un agente colagogo e come responsabile dell'attività

¹⁸⁷ Dorn M. Miglioramento dei livelli lipidici elevati con succo di carciofo (*Cynara scolymus L.*). *Brit J Phytother* 1995; 4: 21-26.

¹⁸⁸ "High-dose aqueous extracts from artichoke leaves were found to inhibit cholesterol biosynthesis from ¹⁴C-acetate in primary cultured rat hepatocytes in a concentration-dependent biphasic manner... **These results suggest an indirect modulation of hydroxymethylglutaryl-CoA-reductase activity as the most likely inhibitory mechanism of the artichoke extracts.** Screening of several known constituents of artichoke extracts revealed that cynaroside and particularly its aglycone luteolin were mainly responsible for inhibition, whereas chlorogenic acid was much less effective and caffeoic acid, cynarin and other dicaffeoylquinic acids were without significant influence. Indeed, luteolin also efficiently blocked the insulin effect on cholesterol biosynthesis. In conclusion, **these results demonstrate that artichoke extracts may inhibit hepatic cholesterol biosynthesis in an indirect but efficient manner and, thus, may contribute via this action to the recently confirmed hypolipidemic influence of this phytopharmacon in man**" (Gebhardt R. *Physiologisch-chemisches Institut der Universität, D-72076 Tübingen, Germany. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus L.*) extracts. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286: 1122-8).

¹⁸⁹ Sayed MD. Traditional medicine in health care. *Journal of Ethnopharmacology* 1980; 2: 19-22.

¹⁹⁰ "Seventeen ambulant outpatients with familial Type IIa or Type IIb hyperlipoproteinaemia were treated with Cynarin... Cynarin, administered per os, has no hypolipidaemic effect in familial Type II hyperlipoproteinemia" (Heckers H, Dittmar K, Schmahl FW, Huth K. *Inefficiency of cynarin as therapeutic regimen in familial type II hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis* 1977; 26: 249-53).

coleretica di altri fitocomplessi. E' probabile, quindi, che anche nel caso del Carciofo il principio attivo sia rappresentato da questo componente¹⁹¹.

Attività epatoprotettiva. L'attività epatoprotettiva del Carciofo è stata descritta fin dagli anni '60¹⁹². Più recentemente, la *Cynara scolymus* ha dimostrato una significativa attività nei confronti della tossicità epatica da tetrachloruro di carbonio (CCl_4). Lo screening dei diversi componenti della *Cynara scolymus* nelle stesse condizioni sperimentali, sembra indicare nella cinarina il composto responsabile dell'attività protettiva, ma è noto che anche gli acidi caffelchinici, presenti in misura significativa nel Carciofo, hanno una potente attività nei confronti di agenti epatotossici¹⁹³.

Attività ipoglicemizzante. L'acido clorogenico e derivati sintetici dell'acido clorogenico hanno dimostrato di inibire la glucosio-6-fosfato translocasi; questo enzima è responsabile della formazione del glucosio endogeno nell'ambito delle reazioni di gluconeogenesi¹⁹⁴. Inoltre, Altri AA hanno dimostrato che l'acido clorogenico è un inibitore selettivo, e relativamente potente, dell'idrolisi del glucosio-6-fosfato¹⁹⁵.

L'inibizione dei due enzimi, riducendo la formazione di glucosio endogeno e l'utilizzazione epatica del glucosio, potrebbero risultare utili nel soggetto diabetico ed obeso, ed il fitocomplesso di *Cynara scolymus* potrebbe essere utilizzato nel controllo del

¹⁹¹ Zhang QW, Zhang YZ. Determination of choleretic constituents in *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. by TLC densitometry. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1989; 24: 43-7).

¹⁹² Maros T, Racz G, Katonai B, Kovacs VV. Effects of *Cynara Scolymus* extracts on the regeneration of rat liver. *Arzneimittel-Forschung* 1966; 16: 127-9.

¹⁹³ "Hepatoprotective activity guided chemical analyses led to the isolation of two dicaffeoyl quinic acid derivatives, methyl 3,4-di-O-caffeooyl quinate (1) and 3,4-di-O-caffeooyl quinic acid (2)... **These compounds were stronger antihepatotoxic agents than glycyrrhizin**" (Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Namba T. Research Institute for Wakan-Yaku (Traditional Sion-Japenese Medicines), Toyama Medicine and Pharmaceutical University, Japan. Potent antihepatotoxic activity of dicaffeoyl quinic acids from propolis. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 655-7).

¹⁹⁴ "The enzyme system glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9) plays a major role in the homeostatic regulation of blood glucose. It is responsible for the formation of endogenous glucose originating from gluconeogenesis and glycogenolysis. Recently, chlorogenic acid was identified as a specific inhibitor of the glucose-6-phosphate translocase component (Glc-6-P translocase) of this enzyme system in microsomes of rat liver. Glucose 6-phosphate hydrolysis was determined in the presence of chlorogenic acid or of new synthesized derivatives in intact rat liver microsomes... **Functional assays on isolated perfused rat liver with compound 29i, a representative of the more potent derivatives, showed a dose-dependent inhibition of gluconeogenesis and glycogenolysis**, suggesting glucose-6-phosphatase as the locus of interference of the compound for inhibition of hepatic glucose production also in the isolated organ model. Glc-6-P translocase inhibitors may be useful for the reduction of inappropriately high rates of hepatic glucose output often found in non-insulin-dependent diabetes" (Hemmerle H; Burger HJ; Below P; Schubert G; Rippel R; Schindler PW; Paulus E; Herling AW. Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt am Main, Germany. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem* 1997; 40: 137-45).

¹⁹⁵ "We have studied the interactions of chlorogenic acid (CHL) and 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde (HNB) with the components of the rat hepatic glucose 6-phosphatase (Glc-6-Pase) system. **CHL and HNB are competitive inhibitors of glucose 6-phosphate (Glc-6-P) hydrolysis in intact microsomes with Ki values of 0.26 and 0.22 mm, respectively...** These findings indicate CHL binds to T1, the Glc-6-P transporter, and HNB inhibits through interaction with both T1 and T2 the phosphate (Pi)-PPi transporter... **This is the first report describing an effective inhibitor of the system PPiase activity (T2). CHL is the most specific T1 inhibitor described to date**" (Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, Schubert G, Below P, Herling AW. Division of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, New York, 14853, USA. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1997; 339: 315-22).

diabete non-insulino dipendente e nei programmi di riduzione del peso corporeo. L'effetto terapeutico potrebbe anche essere amplificato dall'azione inibente esercitata dall'acido clorogenico sul trasporto di glucosio attraverso la mucosa intestinale¹⁹⁶: la *Cynara scolymus* potrebbe, quindi, ridurre la quantità di glucidi assorbiti dal tratto gastrointestinale.

Attività diuretica. Secondo il Benigni (1963), “l’azione sulla diuresi che si manifesta dopo la somministrazione di preparati di Carciofo, è stata notata clinicamente in maniera quasi costante, sia per somministrazione parenterale che enterale dei suddetti preparati e lo studio farmacologico non tardò a darne la conferma sperimentale”. Più recentemente, in letteratura non sono state descritte azioni farmacologiche simili né per il fitocomplesso di *Cynara scolymus* né per alcuno dei suoi componenti.

Metabolismo dell’urea. Secondo il Benigni (1963) “gli azotemici trattati con preparati di Carciofo, somministrati per via intramuscolare o endovenosa reagiscono costantemente secondo lo stesso schema: aumento dell’azotemia in primo tempo, sopra i valori iniziali senza però che tale aumento comporti un aggravamento del malato, il quale anzi, fin dalle prime dosi, accusa un miglioramento generale ed un particolare senso di euforia che l’A. pone in relazione con una reazione di scarico conseguente alla ritenzione tissutale. Secondariamente il tasso dell’azotemia si abbassa mentre, nello stesso tempo, si osserva una maggior eliminazione azoturica dovuta all’aumentata diuresi e alla concentrazione urinaria. Ne risulta un ritorno alla norma dei valori azotemici o una loro considerevole diminuzione”. In questo caso, l’attività descritta dal Benigni sembra trovare conferma in indagini farmacologiche più recenti¹⁹⁷.

¹⁹⁶ “The effects of phenolic compounds on Na⁺-dependent D-glucose transport were investigated in brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine.... **With chlorogenic acid (1mM), 80% of the glucose transport capacity was lost. Reductions of 30-40% were observed in vesicles treated with catechin, ferulic or caffeic acids...** Measurements of D-glucose uptake under conditions of Na⁺ equilibrium suggest that tannic and chlorogenic acids reduce glucose uptake by favoring the dissipation of the Na⁺ electrochemical gradient, which provides the driving force for active glucose accumulation” (Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP. Department of Food Science, New Jersey Agricultural Experiment Station, Cook College, Rutgers University, New Brunswick 08903. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr* 1989; 119: 1698-704).

¹⁹⁷ Sokolova VE, Liubartseva LA, Vasil'chenkoo EA. Effect of artichoke (*Synara scolymus*) on some aspects of nitrogen metabolism in animals. *Farmakologija i Toksikologija* 1970; 33: 340-3.

CAROTA

NOME BOTANICO:

Daucus carota L. (Umbelliferae)

PARTI USATE:

Radice.

COMPONENTI PRINCIPALI:

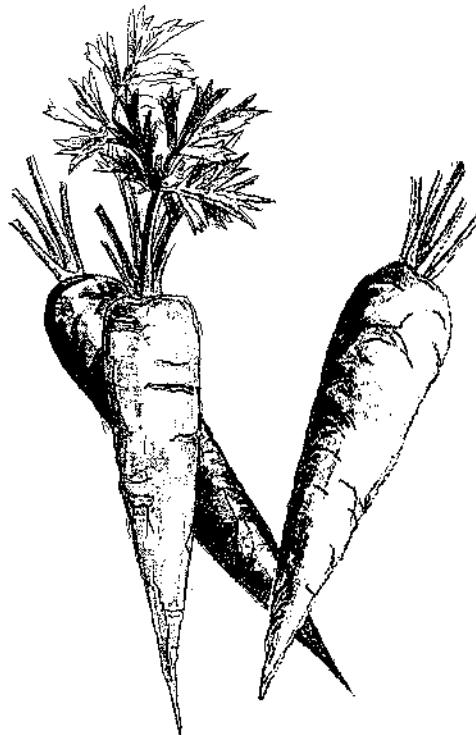
Caroteni: in particolare β -carotene. Proantocianidine. Acidi grassi. Altri: vitamine del gruppo B, oligoelementi, fitosteroli, pectine.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

L'attività della carota è legata soprattutto al suo contenuto in β -carotene e alla vitamina A, che da esso si forma nell'organismo.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di vitamina A. Emeralopia, dermatiti e dermatopatie, in caso di esposizione prolungata ai raggi solari. Come regolatore intestinale ed antidiarreico (il concentrato totale).



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg; 4 opercoli al dì.

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 348 mg; 4 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La carota contiene una elevata concentrazione di vitamine e, in particolare, di **β-carotene**. E' noto che il β-carotene è la provitamina che nel fegato viene trasformata in **vitamina A**, una vitamina liposolubile dotata di essenziali attività biologiche dirette a regolare la funzionalità e l'integrità dei tessuti epiteliali.

La carota contiene anche quantitativi interessanti di **vitamina B₁** e **vitamina C**; carboidrati¹⁹⁸; etc. Recentemente, è stato identificato nella *Daucus carota L.* un gruppo di **proantocianidine** – simili a quelle identificate in altri fitocompleSSI, come il *Vaccinium Myrtillus* – dotate di importanti attività biologiche. Il composto più rappresentato è la cianidina 3-(xilosylglucosylgalactoside) esterificata con acido sinapico o ferulico¹⁹⁹, ed è interessante sottolineare che l'espressione genica degli enzimi necessari alla sintesi di questi composti, avviene solo in presenza di raggi UV e rappresenta un meccanismo di difesa della pianta nei confronti dell'esposizione solare²⁰⁰.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Daucus carota L.* sono legati al suo contenuto in β-carotene:

β-Carotene. La vitamina A è stata identificata per la prima volta da Elmer, McCollum e Vadis nel 1913 come fattore liposolubile indispensabile per l'accrescimento del topo e del ratto; la struttura chimica della vitamina A è stata definita da P. Karrer nel 1931.

La vitamina A naturale (retinolo) è un alcool insaturo liposolubile presente solo negli organismi animali; nel regno vegetale, infatti, sono presenti solo i precursori di vitamina A, in forma di α- e γ-carotene, ma soprattutto di β-carotene che è il composto con la maggiore attività vitaminica A (1.667.000 UI/g). Una idrolisi enzimatica catalizzata dalla carotenasi trasforma il β-carotene in due molecole di retinolo, mentre l'α- ed il γ-carotene danno luogo ad una sola molecola ed hanno quindi una attività vitaminica più bassa (880.000 e 750.000 UI/g, rispettivamente).

In quanto sostanza liposolubile, la vitamina A ha bisogno di sali biliari per essere portata

¹⁹⁸ Doco T, Williams P, Vidal S, Pellerin P. Institut National de la Recherche Agronomique, Unite de Recherches des Polymères et des Techniques Physico-Chimiques, Montpellier, France. Rhamnogalacturonan II, a dominant polysaccharide in juices produced by enzymic liquefaction of fruits and vegetables. *Carbohydrate Research* 1997; 297: 181-6.

¹⁹⁹ "The major anthocyanins accumulated by an Afghan cultivar of *Daucus carota L.* are cyanidin 3-(xylosylglucosylgalactosides) acylated with sinapic or ferulic acid" (Rose A, Glassgen W E, Hopp W, Seitz H U. Botanisches Institut der Universität Tübingen, Germany. Purification and characterization of glycosyltransferases involved in anthocyanin biosynthesis in cell-suspension cultures of *Daucus carota L.* *Planta* 1996; 198: 397-403).

²⁰⁰ "The accumulation of anthocyanins in cell cultures of *Daucus carota L.* and the enzymes involved in their biosynthesis were investigated under growth in the dark, continuous irradiation with UV light, incubation... These results indicate a coordinated regulation of the enzymes involved in anthocyanin biosynthesis, an independent inducibility of the phenylpropanoid pathway, and a hierarchy of the different effectors, as shown by the dominating role of the elicitor-signal over the UV stimulus" (Glassgen WE, Rose A, Madlung J, Koch W, Gleitz J, Seitz H U. Botanisches Institut, Universität Tübingen, Allgemeine Botanik und Pflanzenphysiologie, Germany. Regulation of enzymes involved in anthocyanin biosynthesis in carrot cell cultures in response to treatment with ultraviolet light and fungal elicitors. *Planta* 1998; 204: 490-8).

in soluzione ed assorbita dalla mucosa gastrointestinale. Una ridotta produzione biliare o uno svuotamento della colecisti non sincrono con il processo digestivo (discinesie biliari) possono ridurre l'assorbimento di vitamina A.

La vitamina A è depositata momentaneamente nel fegato sotto forma di esteri di acidi grassi a lunga catena (in genere, acido palmitico) e poi veicolata all'interno di lipoproteine ai tessuti periferici, dove esercita una importante serie di attività biochimiche essenziali²⁰¹.

Primariamente, la vitamina A ha attività antiossidante e previene l'ossidazione di macromolecole la cui integrità è critica per la loro regolare funzione (p.e., le lipoproteine LDL). Inoltre, la vitamina A partecipa alla sintesi proteica, alla produzione di ormoni steroidei, alla stabilità delle membrane dei mitocondri e dei lisosomi, alla funzione visiva; riduce l'attività dell'enzima collagenasi, particolarmente attivo nella fase senile della vita e causa di alterazioni cutanee di varia natura; ha un ruolo importante nel riconoscimento cellula-cellula e quindi nel controllo della proliferazione cellulare, etc.

La carenza di vitamina A nell'uomo è generalmente dovuta a malnutrizione o, più frequentemente, ad una dieta sbilanciata e quantitativamente povera di alcuni principi nutritivi, come può accadere spesso nel bambino e nell'anziano per una scelta ed una conservazione non accurate del cibo. Una carenza di vitamina A è osservabile in corso di epatopatie (per ridotta produzione di sali biliari) o per una alterazione genetica nel metabolismo delle lipoproteine.

Vitamina A e funzione visiva. La vitamina A ha un ruolo importante nella funzionalità dell'organo visivo. Una carenza di vitamina A può determinare una diminuzione della percezione della luce da parte dei bastoncelli, che – in condizioni di scarsa visibilità (p.e., luce crepuscolare) – si traduce in un indebolimento dell'acuità visiva (“emeralopia”). Questo fenomeno è da porsi in relazione al fatto che i bastoncelli della retina di tutti i vertebrati, utilizzano una proteina fotosensibile (opsina) con una struttura chimica molto simile a quella del retinolo. Una carenza più grave e prolungata nel tempo di vitamina A può, inoltre, accelerare un processo di cheratinizzazione degli epiteli oculari (xerofthalmia).

E' probabile che anche le proantocianidine contribuiscano ai benefici effetti della *Daucus carota L.* sulla funzione visiva. E' noto, infatti, che le proantocianidine agiscono sugli enzimi retinici, in particolare sulla lattato deidrogenasi, ed aumentano la velocità di rigenerazione dei pigmenti retinici migliorando così la qualità della visione. Inoltre, le proantocianidine hanno un effetto protettivo sul microcircolo retinico, analogo a quello osservato in altri distretti (Wichtl, 1993; 351-352).

Vitamina A e cute. Una ipovitaminosi A è ritenuta un fattore patogenetico importante nello sviluppo di molte dermopatie. Più di altri tessuti, la cute è esposta a numerosi agenti fisici e chimici – come i raggi ultravioletti -, che provocano uno stress ossidativo ed effetti collaterali a breve ed a lungo termine, come eritema, edema, ispessimento cutaneo, formazione di rughe ed una aumentata incidenza di lesioni cancerose o precancerose. Tuttavia, l'accellerato invecchiamento cutaneo è solo una delle conseguenze dell'esposizione ai raggi UV; altre conseguenze sono rappresentate da dermatiti, processi

²⁰¹ “Within the past few years, much has been learned about the metabolism and actions of vitamin A and the carotenoids. This article reviews the biochemical and cellular events in retinoid metabolism that lead to production of retinoic acid, an active metabolite of vitamin A. **Retinoic acid functions in a hormone-like manner to regulate the expression of a number of genes.** β carotene is now under study as an anticancer agent and for its possible beneficial effects in a number of chronic diseases. **Current recommendations for carotene intake exceed the usual daily intake nearly fourfold**” (Ross AC, Ternus ME. Department of Biochemistry, Medical College of Pennsylvania, Philadelphia 19129. Vitamin A as a hormone: recent advances in understanding the actions of retinol, retinoic acid, and β carotene. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1285-90).

autoimmunitari, disordini della cheratinizzazione e vasculite. La vitamina A ha un effetto protettivo nei confronti di molti disturbi cutanei provocati dai raggi UV (come la fotoemolisi eritrocitaria, l'eritema solare, il fotoinvecchiamento e la fotocancerogenesi).

Altre attività. Per il suo contenuto in pectine, il concentrato totale di *Daucus carota L.* può essere utilizzato come astringente e come regolatore dell'intestino nelle diarree acute e croniche.

CENTELLA ASIATICA

NOME BOTANICO:

Centella asiatica (L.) Urban. (Umbelliferae)

PARTI USATE:

Parti aeree.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Derivati triterpenici: esteri-osidi triterpenici (asiaticoside e madecassoside); acidi triterpenici liberi (acido asiatico e acido madecassico).



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività capillaro-protettrice, flebotonica, antiedemigena e riepitelizzante.

IMPIEGO CLINICO:

Insufficienza venosa degli arti inferiori (stati varicosi, edemi da stasi ematica). Cellulite.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 241 mg (titolato al 10.4% in *derivati triterpenici totali calcolati come asiaticoside*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana - HPLC) corrispondente a 25 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 100 mg/die di *derivati triterpenici totali*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

La frazione triterpenica di *Centella asiatica* risulta priva di attività teratogena o di altri effetti negativi sulla gravidanza e l'allattamento²⁰². Tuttavia, poiché non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento sul fitocomplesso totale di *Centella asiatica*, si consiglia in questi casi di utilizzare il prodotto con prudenza.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

²⁰² Bossé J-P et al. Clinical study of a new antikeloid agent. Am Plast Surg 1979; 3: 13-21.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La *Centella asiatica* viene utilizzata – come Frazione Triterpenica Totale (FTTCA) – in molte specialità medicinali per il trattamento degli stati varicosi e della relativa sintomatologia (senso di peso agli arti inferiori, edema ortostatico, flebodinia, crampi notturni, prurito agli arti inferiori), dell’insufficienza venosa cronica e delle complicanze delle varici (varicoflebiti, ulcere varicose, alterazioni del trofismo cutaneo). I componenti della FTTCA sono rappresentati dall’**asiaticoside** (40%) e dai due acidi triterpenici **acido asiatico** (30%) ed **acido madecassico** (30%).

Nel fitocomplexo di *Centella asiatica* sono inoltre presenti altri componenti della frazione triterpenica: acidi ed esteri-osidi triterpenici (madecassoside ed altri composti, alcuni isomeri delle forme note ed altri con struttura differente); tannini; olio essenziale (0.8-1.0%); acidi grassi in forma libera ed esterificata; fitosteroli; mono- e disaccaridi in forma libera; aminoacidi liberi; flavonoidi; una resina di sapore amaro; sali minerali.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dei componenti della *Centella asiatica* dopo somministrazione orale è stata studiata nel volontario sano. L’asiaticoside e gli acidi asiatico e madecassico, sono ben assorbiti dopo somministrazione singola; non si osservano riduzioni nella biodisponibilità sistemica di principi attivi in somministrazione ripetuta, a garanzia dell’attività del prodotto anche in trattamenti di lunga durata²⁰³. Dalle informazioni disponibili sul metabolismo della *Centella asiatica* sembra che l’asiaticoside sia trasformato nell’organismo in acido asiatico, e che questo composto sia l’effettivo responsabile delle attività biologiche e cliniche del preparato²⁰⁴.

²⁰³ “A new HPLC assay method was used to investigate the pharmacokinetics of asiatic acid after oral administration of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in single doses (30 or 60 mg) and after a 7-day treatment (30 or 60 mg twice daily). Twelve healthy volunteers received each treatment following a randomized cross-over design with trials separated by a 3-week interval. The time of peak plasma concentration was not affected by dosage difference or by treatment scheme. Differences in peak plasma concentration and area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 h (AUC0-24) calculated after 30 or 60 mg administration (single dose) were accounted for by the different dose regimen. **However, after chronic treatment with both 30 and 60 mg, peak plasma concentrations, AUC0-24 and half-life were significantly higher than those observed after the corresponding single dose administration**” (Grimaldi R, De Ponti F, D’Angelo L, Caravaggi M, Guidi G, Lecchini S, Frigo GM, Crema A. Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Italy. Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administrations to healthy volunteers. A new assay for asiatic acid. *J Ethnopharmacol* 1990; 28: 235-41).

²⁰⁴ “The comparative steady-state bioavailability of asiatic acid was studied in 12 healthy male and female volunteers following oral administration of approximately equimolar doses of either asiatic acid (12 mg) or the glycoside derivative of asiatic acid, asiaticoside (24 mg)... Asiaticoside is converted *in vivo* to asiatic acid by hydrolytic cleavage of the sugar moiety. Steady-state AUC0-12h values for asiatic acid on either regimen were similar (614 ± 250 ng.h/ml following asiatic acid compared to 606 ± 316 ng.h/ml following asiaticoside) indicating comparable bioavailability for asiatic acid with the two ingredients at approximately equimolar doses. Since asiatic acid is considered to be the most therapeutically active ingredient..., the current data suggest that the therapeutic effects of asiaticoside may be mediated through conversion to asiatic acid” (Rush WR, Murray GR, Graham DJ. Syntex Research Centre, Riccarton, Edinburgh, UK. The comparative steady-state bioavailability of the active ingredients of Madecassol. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993; 18: 323-6).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per la *Centella asiatica* sono:

Attività sul tessuto connettivo e sul circolo venoso. La frazione totale triterpenica della *Centella asiatica* (FTTCA) è da anni utilizzata in clinica per le sue peculiari attività sul trofismo e lo sviluppo del tessuto connettivo. L'attività è indirizzata soprattutto ai fibroblasti e si riflette in un miglioramento dei processi di riparazione delle ferite, in una migliorata riepitelizzazione ed in una normalizzazione del connettivo perivascolare che favorisce il mantenimento del tono e dell'elasticità della parete vascolare venosa.

Attraverso una riduzione della stasi ematica e della permeabilità endoteliale (azione antiedematoso), la *Centella* ripristina un normale equilibrio fra circolazione capillare e venosa e trofismo tissutale, intervenendo sulla principale componente fisiopatogenetica dell'insufficienza venosa e della sindrome varicosa.

L'efficacia terapeutica della FTTCA è sostenuta da una letteratura di buon livello, che dimostra l'attività della frazione sull'emodinamica e sul metabolismo del tessuto connettivo.

In una rassegna di questa letteratura la *Centella* viene descritta come efficace nel trattamento dell'insufficienza venosa cronica, determinando un miglioramento della sintomatologia e dei parametri emoreologici venosi²⁰⁵.

In una sperimentazione clinica in doppio cieco, controllata con placebo, 2 dosi diverse di FTTCA (30 e 60 mg/die) sono state somministrate a 87 pazienti con insufficienza venosa cronica ed ipertensione venosa. Al termine di un trattamento per 2 mesi, è stato osservato un miglioramento del flusso cutaneo transmalleolare e della pressione transcutanea di O₂ e CO₂, indice di una migliore emodinamica. E' da notare che l'efficacia terapeutica della FTTCA è risultata dose-dipendente²⁰⁶.

In un'altra sperimentazione clinica controllata, la FTTCA è risultata efficace in un gruppo di pazienti affetti da ipertensione venosa: al termine del trattamento è stato osservato un miglioramento degli edemi sottocutanei e del flusso ematico capillare²⁰⁷.

²⁰⁵ "In this a review concerning TTFCA, its effects on metabolism in the connective tissue of the vascular wall and on the microcirculation are presented and discussed. **This compound is effective in venous insufficiency, reducing ankle edema, foot swelling, capillary filtration rate and by improving microcirculatory parameters (RF, VAR PO2-PCO2). TTFCA displays a significant activity in venous hypertensive microangiopathy and its effects are dose-dependent**" (Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Belcaro G. Clinica Cardiovascolare, Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti. Activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. *Minerva Cardioangiol* 1992; 40: 137-43).

²⁰⁶ "In 87 patients with chronic venous hypertensive microangiopathy the efficacy of oral FTTCA (*Centella asiatica*) administered for 60 days was tested. The microcirculatory effects of two dosages (30 mg bid and 60 mg bid) versus placebo was assessed in a double blind study. The compound was well tolerated and no unwanted effects were observed. Microcirculatory parameters--peri-malleolar skin flux at rest (RF) and transcutaneous PO₂ and PCO₂ improved as did the abnormally increased RF, PCO₂ decreased and PO₂ increased in comparison with values measured at inclusion. **These results confirm the efficacy of FTTCA in venous hypertensive microangiopathy. Furthermore the effects of FTTCA appear to be dose-related**" (Cesarone MR, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Grimaldi R, Marelli C, Belcaro G. Istituto di Clinica Cardiovascolare, Università degli Studi G. D'Annunzio, Chieti. The microcirculatory activity of *Centella asiatica* in venous insufficiency. A double-blind study. *Minerva Cardioangiol* 1994; 42: 299-304).

²⁰⁷ "The variation of capillary filtration rate (CFR), ankle circumference (AC), and ankle edema (AE) was evaluated in three groups of patients with venous hypertension (ambulatory venous pressure greater than 42 mmHg) and in a group of normal subjects before and after treatment for four weeks with Total Triterpenic fraction of *Centella Asiatica* (TTFCA), a venoactive drug acting on the microcirculation and on capillary permeability. Group A (20 patients) was treated with TTFCA 60 mg tid; Group B (20 patients) was treated with 30 mg tid; Group C (12 patients) was treated with placebo; and Group D (10 normal subjects) was treated with TTFCA 60 mg tid in an open study... Capillary filtration rate was assessed by venous occlusion

Non è chiaro dalla letteratura internazionale a quale meccanismo di azione sia riportabile l'effetto terapeutico della FTTCA. Sicuramente la FTTCA riduce la permeabilità capillare, che risulta patologicamente alterata nei pazienti con insufficienza venosa cronica. In questi pazienti, un trattamento con FTTCA riduce il tempo di scomparsa di un edema sottocutaneo prodotto con una aspirazione cutanea a vuoto, che testimonia sia una ridotta permeabilità capillare sia una più rapida rimozione degli edemi interstiziali²⁰⁸.

Il miglioramento dell'emodinamica determina anche una minore sofferenza della parete e dell'endotelio vascolare.

In pazienti con vene varicose, le concentrazioni plasmatiche di acidi uronici e enzimi lisosomiali risultano elevate rispetto ai controlli, indice di un danno del tessuto connettivo della parete vasale e di un accellerato metabolismo. Un trattamento per 3 mesi con FTTCA alla posologia di 60 mg/die, ha comportato una significativa riduzione delle concentrazioni ematiche di acidi uronici e enzimi lisosomiali, a conferma di un benefico effetto del fitocomplesso, sia sull'emodinamica venosa sia sulla parete vascolare²⁰⁹.

Questo aspetto è confermato da una sperimentazione clinica che ha determinato l'endoteliemia in un gruppo di pazienti con insufficienza venosa cronica. La stasi venosa o, comunque, i disturbi del microcircolo, determinano una sofferenza delle cellule endoteliali, che si distaccano dalla parete vascolare. La misura delle "carcasse" endoteliali nel plasma diventa, quindi, un indice della sofferenza endoteliale e, conseguentemente, dell'efficienza dell'emodinamica. In una sperimentazione clinica, un trattamento con FTTCA ha determinato una significativa riduzione del numero di cellule endoteliali

plethysmography, ankle edema by a new system called AECT (Ankle edema coin tester)... After four weeks of TTFCA treatment there was a significant decrease of the abnormally increased CFR, AC, and AECT time in patients. This was also greater in the higher dose group. No significant change was observed in the placebo group and in normal subjects treated with TTFCA. Symptoms were also significantly improved in the two groups treated with the active drug according to the dose. No significant changes were observed in the placebo group" (Belcaro GV, Rulo A, Grimaldi R. *Cardiovascular Clinic, University G. D'Annunzio, Chieti, Italy. Capillary filtration and ankle edema in patients with venous hypertension treated with TTFCA. Angiology* 1990; 41: 12-8).

²⁰⁸ "The VSC (vacuum suction chamber) device, a new system to evaluate local capillary permeability, was used with laser Doppler flowmetry to study variations of permeability and of the microcirculation in 10 normal subjects; in 22 patients with moderate, superficial venous hypertension; and in 12 patients with postphlebitic limbs and severe venous hypertension... After a first assessment these subjects were studied again after two weeks without treatment and after two weeks' treatment with total triterpenic fraction of centella asiatica (TTFCA), tablets, 60 mg, tid... The disappearance time (DT) is greater in conditions of increased capillary filtration and permeability... After 2 weeks' treatment with TTFCA, there was a significant decrease of DT both in limbs with superficial and with deep venous incompetence... In conclusion this study showed a combined improvement of the microcirculation and capillary permeability after treatment with TTFCA" (Belcaro GV, Grimaldi R, Guidi G. *Microcirculation Laboratory, G. D'Annunzio University, Chieti, Italy. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. Angiology* 1990; 41: 533-40).

²⁰⁹ "The effects were studied of the total triterpenic fraction of Centella asiatica on serum levels of the uronic acids and lysosomal enzymes involved in mucopolysaccharide metabolism (β -glycuronidase, β -N-acetylglucosaminidase, arylsulfatase) in patients with varicose veins. The basal levels of uronic acids ($467.7 \pm 69.3 \mu\text{g/ml}$) and of lysosomal enzymes (β -glycuronidase $1.8 \pm 0.4 \mu\text{M/min/l}$, β -N-acetylglucosaminidase $23.1 \pm 0.4 \mu\text{M/min/l}$, arylsulfatase $0.078 \pm 0.003 \mu\text{M/min/l}$) were elevated, indicating an increased mucopolysaccharide turnover in subjects with varicose veins. During treatment with Centella asiatica extract (60 mg/day for three months), these levels fell progressively... The results of this trial provide an indirect confirmation of regulatory effects of the extract of Centella asiatica on metabolism in the connective tissue of the vascular wall" (Arpaia MR, Ferrone R, Amitrano M, Nappo C, Leonardo G, del Guercio R. *Institute of General Medicine and Clinical Methodology, Department and Service of Medical Angiology, Faculty of Medicine and Surgery, University of Naples, Italy. Effects of Centella asiatica extract on mucopolysaccharide metabolism in subjects with varicose veins. Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 229-33).

circolanti²¹⁰.

Infine, è da tenere in considerazione una pubblicazione che riporta una stimolazione della sintesi di attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) da parte di fibroblasti in presenza di FTTCA²¹¹. Se l'effetto fosse riproducibile *in vivo* durante un trattamento con FTTCA, si potrebbe ipotizzare che una parte dell'efficacia terapeutica del fitocomplexo sia da riferire ad una attività profibrinolitica.

Attività anticellulitica. La Centella è dotata di uno spiccato tropismo verso il tessuto connettivo, sul quale esercita una azione eutrofica e regolatrice. Inoltre agisce migliorando la vascolarizzazione. Prove cliniche hanno evidenziato l'efficacia della FTTCA nel trattamento della **cellulite**, soprattutto della cellulite edematosa degli arti inferiori. La cellulite è legata al deficit microcircolatorio e ad alterazioni della permeabilità capillare, cioè a turbe del trofismo vascolo-connettivale; essa è dunque considerata come un disordine localizzato della fisiologia del tessuto connettivo sottocutaneo.

Attività cicatrizzante. La FTTCA sembra avere una buona attività cicatrizzante e favorente la guarigione delle ferite. I tre componenti della frazione – asiaticoside, acido asiatico e madecassico - hanno dimostrato di stimolare la sintesi di collagene cutaneo²¹², mentre secondo altri AA l'effetto sarebbe proprio solo dell'acido asiatico²¹³.

L'attività dei diversi componenti della frazione sarebbe – secondo alcuni AA – differenziato; infatti, mentre sia l'acido asiatico sia l'acido madecassico stimolano la produzione di collagene di tipo I, solo l'acido madecassico avrebbe un effetto sul

²¹⁰ “Here we report a study performed in order to assess the number of circulating endothelial cells (EC) in normal subjects and in patients with postphlebitic syndrome (PPS), and the effect of treatment with Centella Asiatica Triterpenic Fraction (CATTF), a drug which has been demonstrated to be effective in promoting wound healing *in vivo*... **Treatment for three weeks with CATTF caused a statistically significant reduction of circulating EC**” (Montecchio GP, Samaden A, Carbone S, Vigotti M, Siragusa S, Piovella F. *Clinica Medica II, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy. Centella Asiatica Triterpenic Fraction (CATTF) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post phlebitic syndrome. Haematologica* 1991; 76: 256-9).

²¹¹ “The addition of ethanol extracts of **Centella asiatica** showed a remarkable enhancement of fibroblast cells attachment... It also improves tPA production in both batch and perfusion cultivations. The optimal concentration for SF medium was determined as 2 ppm of the extracts when using Cytodex III...” (Kim YN, Park YS, Kim HK, Jeon BC, Youn SE, Lee HY. *Department of Food Engineering, Kangwon National University, Chunchon, Korea. Enhancement of the attachment on microcarriers and tPA production by fibroblast cells in a serum-free medium by the addition of the extracts of Centella asiatica. Phytotechnology* 1993; 13: 221-6).

²¹² “Asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside, terpenoids with an ursane skeleton, were tested separately and in combination on skin human fibroblast collagen I synthesis *in vitro*. In the absence of ascorbic acid, **the mixture as well as each individual component stimulated collagen I synthesis to a similar extent**. In the presence of ascorbic acid, **the level of collagen I secretion was higher for each individual component and for the mixture**. A comparison of asiaticoside and asiatic acid shows that the sugar moiety of the molecule does not seem to be necessary for this biological activity” (Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. *LVMH Recherche, Colombes, France. Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis. Planta Med* 1994; 60: 133-5).

²¹³ “The drug “Titrated Extract from **Centella asiatica**” (TECA), used for its stimulating properties on the healing of wounds, is a mixture of 3 terpenes extracted from a tropical plant: asiatic acid (30%, w/w), madecassic acid (30%, w/w) and asiaticoside (40%, w/w). The effects of TECA and its individual components were checked on human foreskin fibroblast monolayer cultures. TECA increased the collagen synthesis in a dose-dependent fashion whereas a simultaneous decrease in the specific activity of neosynthesized collagen was observed. **Asiatic acid was found to be the only component responsible for collagen synthesis stimulation...**” (Maquart FX, Bellon G, Gillery P, Wegrowski Y, Borel JP. *Laboratory of Biochemistry, CNRS URA, Faculty of Medicine, Reims, France. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from Centella asiatica. Connect Tissue Res* 1990; 24: 107-20).

collagene di tipo III²¹⁴. La distinzione avrebbe un notevole significato terapeutico, se risultasse confermata l'ipotesi che i due collagheni abbiano ruoli diversi della cicatrizzazione delle ferite e nell'invecchiamento.

Attività antiulcera. La *Centella asiatica* si è rivelata efficace nella prevenzione delle ulcere da stress nel ratto. L'effetto del fitocomplesso sarebbe legato ad una aumentata liberazione di GABA nel sistema nervoso centrale, dal momento che l'effetto antiulcera della *Centella asiatica* è antagonizzato dalla bicucullina, che di per sé non è ulcerogena²¹⁵. In ogni caso, è possibile affermare che la *Centella asiatica* può essere tranquillamente utilizzata da soggetti con gastrite o ulcera gastroduodenale.

Tollerabilità. La frazione triterpenica di *Centella asiatica* risulta priva di attività teratogena o di altri effetti negativi sulla gravidanza e l'allattamento²¹⁶. Alcuni AA. riferiscono per alcuni componenti della droga un'azione rilasciante sull'utero isolato di ratto²¹⁷: tuttavia, poiché non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza ed allattamento per il fitocomplesso totale di *Centella asiatica*, si consiglia di utilizzare il prodotto in queste condizioni con prudenza.

²¹⁴ Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. LVMH Recherche, Nanterre. Comparative activity of asiaticoside and madecassoside on type I and III collagen synthesis by cultured human fibroblasts. *Ann Pharm Fr* 1995; 53: 38-42.

²¹⁵ "Extract of *C. asiatica* (Linn.) inhibited significantly gastric ulceration induced by cold and restraint stress (CRS) in Charles-Foster rats... Plant extract increased brain GABA level which was also dose dependent. Pretreatment with bicuculline methiodide (specific GABAA-antagonist) at the dose level of 0.5 mg/kg im, reversed the antiulcerogenic activity of both plant extract and sodium valproate. Bicuculline as such did not induce gastric ulceration in normal rat" (Chatterjee TK, Chakraborty A, Pathak M, Sengupta GC. Department of Pharmaceutical Technology, Jadavpur University, Calcutta, India. Effects of plant extract *Centella asiatica* (Linn.) on cold restraint stress ulcer in rats. *Indian J Exp Biol* 1992; 30: 889-91).

²¹⁶ Bossé J-P et al. Clinical study of a new antikeloid agent. *Am Plast Surg* 1979; 3: 13-21.

²¹⁷ "Pharmacological studies on *Centella asiatica* Linn. (*Brahama manduki*) (N.O. Umbelliferae)." Ramaswamy AS. et al., *J Res Indian Med* 1970; 4: 160-75.

CRISANTELLA

NOME BOTANICO:

Chrysanthellum americanum Vatke.
(Compositae)

PARTI USATE:

Sommità fiorite.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi caffeilchinici: acido clorogenico, acido caffeoico. Saponine triterpeniche: crisantellina A e B. Flavonoidi. Sali minerali.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività coleretica ed epatoprotettrice. Azione ipocoolesterolemizzante. Attività vasoprotettrice.



IMPIEGO CLINICO:

Epatocolecistopatie (disturbi epatodigestivi, epatiti, cirrosi, litiasi biliare, etc). Ipercolesterolemia. Varici ed emorroidi.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato al 4.03% in *acidi caffeilchinici calcolati come acido clorogenico*; metodo di determinazione: spettrofotometrico) corrispondente a 10 mg di principi attivi; 3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 30 mg/die di *acidi caffeilchinici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali del *Chrysanthellum americanum* sono rappresentati da **acidi caffeilchinici** (acido caffeoico, acido clorogenico); **flavonoidi** (glucosil-7-luteolina, glucosil-7-eriodictolo, glucosil-7-flavonomareina, glucosil-4'-okanina o mareina, glucosil-6-maritimetina o maritimetina); **saponine triterpeniche**, quali la crisantellina A (con acido echinocistico come aglicone)²¹⁸ e la crisantellina B (con caulofillogenina come aglicone)²¹⁹; sesquiterpeni; diterpeni²²⁰.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il *Chrysanthellum americanum* sono:

Medicina tradizionale. Nell'isola di Cuba il Crisantello, da molti chiamato con il nome di origine congolese "dunbuande", è utilizzato per i dolori gastroenterici e, in lavaggi, per fortificare il cuoio capelluto e in generale tutto l'organismo. In Giamaica viene chiamato "strong back", schiena forte, per la reputazione di antalgico nei disturbi reumatici e renali.

Attività epatoprotettiva. Il *Chrysanthellum americanum* è un agente epatoprotettivo capace di stimolare sperimentalmente i meccanismi di detossificazione epatica e la rigenerazione degli epatociti danneggiati. Inoltre, la sua attività drenante biliare facilita l'eliminazione di trigliceridi e colesterolo, agendo in senso ipolipidemizzante.

Alcuni AA hanno messo in evidenza come le frazioni saponosidiche e flavonoidiche del *Chrysanthellum americanum* si comportino come epatoprotettori nei confronti di sostanze epatotossiche, come il tetrachloruro di carbonio. Il Crisantello si è rivelato efficace anche nella epatopatia alcoolica sperimentale. A differenza di altri fitocompleSSI che agiscono come epatoprotettori solo in senso preventivo, il Crisantello americano risulta attivo anche su tessuti già parzialmente compromessi, inducendo le reazioni enzimatiche microsomiali che portano all'inattivazione e alla rimozione delle tossine. All'azione protettiva si affianca dunque anche quella stimolante delle potenzialità di detossificazione e di rigenerazione²²¹.

In conclusione, il *Chrysanthellum americanum* può essere vantaggiosamente utilizzato nel trattamento coadiuvante di piccole insufficienze epatiche, nell'epatopatia alcolica ed in altre forme di intossicazione epatica.

Attività ipolipemizzante. Come già ricordato, l'azione coleretica del *Chrysanthellum americanum* può favorire l'eliminazione biliare di colesterolo, trigliceridi ed acidi grassi, il cui riassorbimento intestinale nell'ambito del riciclo entero-epatico può essere anche

²¹⁸ Becchi M, Bruneteau M, Trouilloud M, Combier H, Sartre J, Michel G. Structure of a new saponin: chrysantellin A from *Chrysanthellum procumbens* Rich. Eur J Biochem 1979; 102: 11-20.

²¹⁹ Becchi M, Bruneteau M, Trouilloud M, Combier H, Pontanier H, Michel G. Structure of chrysantellin B, a new saponin isolated from *Chrysanthellum procumbens* Rich. Eur J Biochem 1980; 108: 271-7.

²²⁰ Honore-Thorez D. Description, identification and therapeutic use of *Chrysanthellum "americanum"*: *Chrysanthellum indicum* DC. subsp *africana* B. L. Turner. Journal de Pharmacie de Belgique 1985; 40: 323-31.

²²¹ Dubernard PM. Phytotherapy Res 1988; 2: 210.

significativamente ridotto dalla presenza dei saponosidi. Il Crisantello può quindi agire in senso ipolipemizzante²²².

Azione vasoprotettrice. Alcuni componenti – non completamente noti – del Crisantello esercitano una azione protettiva nei confronti dell'endotelio capillare e venoso, con un profilo di attività sovrapponibile a quello osservato con la rutina ed altri flavonoidi dotati di tropismo vascolare. Il *Chrysanthellum americanum* riduce la fragilità dei piccoli vasi e la permeabilità dei capillari e delle vene; per questa attività, il Crisantello è stato suggerito nel trattamento delle patologie venose caratterizzate da indebolimento della parete vasale, aumentata permeabilità e formazione di edemi perivasali, quali p.e. l'insufficienza venosa degli arti inferiori (varici, varicoflebiti, edemi perimalleolari) e le emorroidi²²³.

Altre attività. Per somministrazione intraperitoneale si è osservata una decisa attività antiinfiammatoria su modelli d'infiammazione da carragenina e una di minore entità in modelli infiammatori da bradichinina e serotonina.

²²² Couderc P. *Phytotherapy* 1984; 10: 1-8.

²²³ Lievre H et al. *J du Jeune Praticien* 1984; 7: 1-6.

DAMIANA

NOME BOTANICO:

Turnera aphrodisiaca Ward. (Turneraceae)

PARTI USATE:

Parte aerea.

COMPONENTI PRINCIPALI:

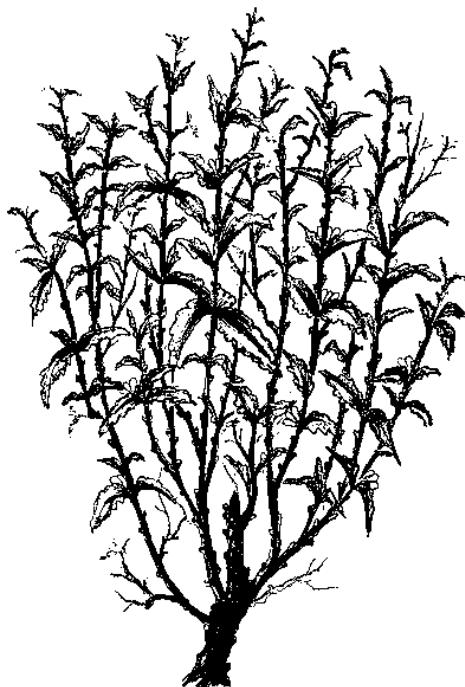
Arbutina. Olio essenziale. Resina.
Flavonoidi. Tannini. Principi amari.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività psicostimolante, afrodisiaca e stomachica.

IMPIEGO CLINICO:

Impotenza psicogena. Diminuzione della libido ed impotenza maschile.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 198 mg (titolato al 4.0% in *arbutina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 8 mg di principio attivo;
2-3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 16-24 mg/die di *arbutina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Dosi eccessive di preparati a base di Damiana possono provocare insonnia e/o cefalea, ed avere una leggera attività lassativa.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali della Damiana sono rappresentati dall'**arbutina**; dall'**olio essenziale** (0.5-1%), composto per il 50% di monoterpeni (1,8-cineolo, α -pinene, β -pinene, para-cymene) e per il 50% di sesquiterpeni (derivati del guaiano ed altri)²²⁴; da **resina** di due tipi diversi (14%); da **flavonoidi**²²⁵; **principi amari**; **tannini**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la Damiana sono:

Medicina popolare. In Messico la Damiana è commercializzata come “The messicano” ed ha fama di essere un afrodisiaco molto efficace ed un rimedio molto utile per l’astenia muscolare ed il “nervosismo”. È anche utilizzata come diuretico, per regolare le mestruazioni, e contro i dolori mestruali (aumenta il flusso di sangue alla muscolatura uterina con effetto spasmolitico locale). Anche in Europa le preparazioni a base di Damiana sono tradizionalmente impiegate come afrodisiaco, per la prevenzione ed il trattamento di disturbi sessuali, come corroborante e stimolante in caso di affaticamento, di esaurimento psichico, di nevrastenia, nonché per aumentare e mantenere il rendimento psicofisico²²⁶. In Giappone è impiegata come espettorante e tonico; in Brasile come astringente (Benigni, 1963; pag 428-429).

Attività afrodisiaca, stimolante e corroborante. L’azione afrodisiaca della Damiana è stata oggetto di studio da parte di molti AA. I preparati di Damiana sono tradizionalmente prescritti come tonici del sistema nervoso, in qualche forma di paralisi e nella incontinenza urinaria; alcune osservazioni sperimentali e cliniche sembrano avvalorare l’ipotesi che la Damiana sia dotata di una azione stricnino-simile e che agisca stimolando i centri nervosi deputati al controllo della minzione, della erezione e della ejaculazione. La Damiana è stata utilizzata con buoni risultati in casi di impotenza psichica, spesso in associazione con altre droghe afrodisiache, con preparati di fosforo e con tonici stimolanti del sistema nervoso centrale²²⁷.

Altre attività. Recentemente, è stata dimostrata per la Damiana – come per altre piante messicane – una attività ipoglicemizzante ed antidiabetica²²⁸.

²²⁴ Auterhoff H, Momberger H. Constituents of the volatile oil from *damiana* leaves. *Archiv Pharmazie* 1972; 305: 455-62.

²²⁵ Dominguez XA, Hinojosa M. Mexican medicinal plants. XXVIII. Isolation of 5-hydroxy-7,3',4'- trimethoxy-flavone from *Turnera diffusa*. *Planta Medica* 1976; 30: 68-71.

²²⁶ Lowry TP. *Damiana*. *J Psychoactive Drugs* 1984; 16: 267-8.

²²⁷ Aiazzi-Mancini e Donatelli. *Trattato di Farmacologia*.

²²⁸ “The purpose of this research was to study the anti-hyperglycemic effect of 28 medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus.... The results showed that eight out of the 28 studied plants significantly decrease the hyperglycemic peak and/or the area under the glucose tolerance curve. These plants were... *Trigonella foenum graceum*, *Turnera diffusa*” (Alarcon-Aguilara FJ, Roman-Ramos R, Perez-Gutierrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Saenz JL. Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autonoma Metropolitana Iztapalapa, Mexico, DF, Mexico. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. *J Ethnopharmacol* 1998; 61: 101-10).

ECHINACEA

NOME BOTANICO:

Echinacea pallida Nutt. (Compositae)

PARTI USATE:

Radici.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Composti polifenolici derivati dell'acido caffeoico: echinacoside, acido cicorico, acido clorogenico. Olio essenziale: composti poliacetilenici, N-isobutilammidi. Polisaccaridi ad alto peso molecolare.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività immunostimolante.
Azione antinfiammatoria e cicatrizzante.

IMPIEGO CLINICO:

Prevenzione della sindrome influenzale, delle malattie da raffreddamento e di altre patologie su base infettiva.

Stati di debilitazione in corso di convalescenza da malattia cronica.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 277 mg (titolato all'1.08% in *echinacoside*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 3 mg di principio attivo;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 12 mg/die di *echinacoside*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Nel fitocomplesso di *Echinacea pallida* si distinguono: una **frazione polifenolica**, costituita da derivati dell'acido caffeoico, principalmente da **echinacoside**, acido clorogenico, acido cicorico, verbascoside; una **frazione lipofila**, costituita da un olio essenziale ricco di **composti poliacetilenici** (Z-1,8 pentadecadiene, 1,8 pentadecene pentadecenoni, echinolone) e di numerose **N-isobutilamidi** a struttura lineare (echinacea); una **frazione polisaccaridica**, costituita da polisaccaridi ad elevato peso molecolare (eteroxilani, arabinogalattani, fruttani, xiloglucani).

Nell'ambito del genere Echinacea tre sono le specie considerate officinali: l'*E. pallida*, l'*E. angustifolia*, e l'*E. purpurea*. Anche se, ovviamente, esistono delle differenze, le tre echinacee sono abbastanza simili dal punto di vista della composizione chimica e quindi delle proprietà farmacologiche. Questo fatto, unitamente alle numerose incertezze nella classificazione botanica delle specie del genere Echinacea occorse in passato, in particolare tra *Echinacea angustifolia* ed *Echinacea pallida* (un tempo considerate l'una la varietà dell'altra e spesso confuse), è responsabile dell'incertezza di alcuni ricercatori sull'attribuzione di alcune attività all'una o all'altra specie. Oggi le moderne metodiche di analisi (HPLC, GC, esame cariologico) consentono di distinguere facilmente le diverse specie.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il fitocomplesso di *Echinacea pallida* sono:

Attività immunostimolante. Le immunodeficienze sono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da una compromissione del sistema immunitario e della sua funzionalità. Mentre le immunodeficienze primarie sono rare e generalmente associate a difetti congeniti, le **immunodeficienze secondarie** sono alterazioni delle funzioni immunitarie conseguenti a processi morbosi che coinvolgono in maniera primitiva organi e sistemi immunitari. L'interessamento del sistema immunitario può essere direttamente causato dalla patologia in atto (p.e., l'infezione acuta da virus del morbillo) o essere conseguenza di interventi iatrogeni (trattamenti farmacologici, etc). In queste condizioni può risultare utile l'utilizzo di composti ad attività genericamente stimolante la reattività delle cellule immunitarie (macrofagi, linfociti T e B, etc). L'attività immunostimolante è comune a tre specie del genere Echinacea: *Echinacea angustifolia* (radice), *Echinacea purpurea* (herba) ed *Echinacea pallida* (radice).

L'azione immunostimolante dell'Echinacea si manifesta con una stimolazione aspecifica delle reazioni difensive, che si concretizza in un globale aumento della resistenza dell'organismo all'aggressione degli agenti patogeni. In particolare si osserva un incremento della fagocitosi. Le ricerche farmacologiche sull'*Echinacea* hanno dimostrato *in vitro* un aumento di oltre il 50% dell'attività fagocitaria dei macrofagi e linfociti umani²²⁹: l'attività immunostimolante è accompagnata da una aumentata liberazione di

²²⁹ "The activity of phagocytosis was tested in the in vitro granulocyte test and the in vivo carbon-clearance-test in the mouse for an extract combination consisting of four plant extracts (*Echinacea angustifolia*, *Eupatorium perfoliatum*, *Baptisia tinctoria* and *Arnica montana*). In both immune models, a step by step stimulation of the activity of phagocytosis by the addition of the four plant extracts was shown with an increase in effectiveness of partially over 50% in comparison to the pure *Echinacea angustifolia* mono-extract. The extract combination showed also in both test models a higher efficiency than two other differently composed combination preparations and two *Echinacea* mono-preparation" Wagner H, Jurcic K. Institut für

TNF (“tumour necrosis factor”) e sembra indicativa di una attivazione non-specifica dei linfociti T²³⁰. *In vivo*, la somministrazione nel topo di un estratto etanlico di *Echinacea* determina una immunostimolazione dell’attività fagocitaria, metabolica e battericida dei macrofagi peritoneali²³¹. Estratti etanlici di *E. purpurea*, *E. pallida* e *E. angustifolia* sono stati studiati nel test *in vivo* di clearance del carbonio nel topo: somministrato per via orale, l’estratto ha fortemente stimolato la fagocitosi confermando quanto già osservato *in vitro*. Secondo tali AA il principio attivo responsabile dell’attività immunostimolante sembra risiedere nella frazione lipofila piuttosto che nella frazione polare²³², mentre secondo altri AA i principi attivi sono i polisaccaridi ad alto peso molecolare della frazione polare.

I numerosi studi clinici e farmacologici sulla droga confermano l’uso dell’*Echinacea pallida* come immunostimolante, e ne suggeriscono l’impiego nella prevenzione e nella terapia di quelle patologie che riconoscono in una immunodepressione un fattore determinante o aggravante, e che potrebbero trarre beneficio da una stimolazione delle difese immunitarie.

Sono state pubblicate recentemente tre rassegne sulla composizione chimica²³³ dell’*Echinacea*, sulle proprietà farmacologiche²³⁴ e sulle sperimentazioni cliniche²³⁵

Pharmazeutische Biologie, Ludwig-Maximilians-Universitat, Munchen. Immunologic studies of plant combination preparations. In-vitro and in-vivo studies on the stimulation of phagocytosis. Arzneimittelforschung 1991; 41: 1072-6.

²³⁰ Vömel T. Der einfluss eines pflanzelischen Immunostimulans auf die Phagozytose von Erythrozyten durch das retikulohistozytäre System der isoliert perfundierten Rattenleber. *Arzneim Forsch* 1985; 35: 1437-1439.

²³¹ Bukovsky M, Kostalova D, Magnussova R, Vaverkova S. Katedra biochemie a mikrobiologie a katedra farmakognozie a botaniky Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenskeho, Bratislava, SR. Testing for immunomodulating effects of ethanol-water extracts of the above-ground parts of the plants Echinaceae (Moench) and Rudbeckia L. *Cesk Farm* 1993; 42: 228-31.

²³² “Immunological *in vivo* and *in vitro* examinations of *Echinacea* extracts. Ethanolic extracts of *Echinacea purpurea*, *E. pallida* and *E. angustifolia* roots were examined for immunological activity in the carbon clearance test with mice and in the granulocyte test. In the *in vivo* experiment all extracts, administered orally, were found to enhance phagocytosis significantly. These results correlate with the stimulation of phagocytosis in the *in vitro* granulocyte test. The lipophilic fractions of the extracts appeared to be more active than the polar fractions. All extracts were analyzed by HPLC in order to correlate the chemical constituents with the immunological activities” (Bauer R, Jurcic K, Puhlmann J, Wagner W. *Immunologische in vivo und in vitro untersuchungen mit Echinacea-extracten. Arzneim Forsch Drug Res* 1988; 38: 276-278).

²³³ Schulthess BH, Giger E, Baumann TW. Institute of Plant Biology, University of Zurich, Switzerland. *Echinacea: anatomy, phytochemical pattern, and germination of the achene. Planta Med* 1991; 57: 384-8).

²³⁴ “Echinacea-containing drugs have to be classified according to the used plant species (*Echinacea purpurea*, *E. pallida* or *E. angustifolia*), the processed part of the plant (root, upper parts or whole plant), and the mode of processing. **Significant pharmacological effects have been found *in vitro* and *in vivo* for the expressed juice of the upper parts of *E. purpurea* and for alcoholic extracts of the roots of *E. pallida*, *E. angustifolia* and *E. purpurea*.** The activity is mainly directed towards the nonspecific cellular immune system. Several active constituents are discussed: polysaccharides, glycoproteins, caffeic acid derivatives (cichoric acid) and alkamides” (Bauer R. Institut für Pharmazeutische Biologie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf. *Echinacea drugs: effects and active ingredients. Z Arztl Fortbild* (Jena) 1996; 90: 111-5).

²³⁵ “The phytotherapy should be understood as being integrated into the rational pharmacotherapy. The modern phytotherapy tries hard to proof effects with pharmacological and clinical studies. The task force E of the federal bureau of health of Germany has made a statement regarding this problem. **This article reviews only controlled clinical trials about the application of extracts of echinacea purpurea or echinacea pallida**” (Dorsch W. Kinderarzt, Vorstandsmitglied der Fachgesellschaft für Allergologie und Immunologie, Mitglied des Wissenschaftlichen Kuratoriums der Fachgesellschaft für Phytotherapie, Munchen. *Clinical application of*

controllate condotte con *Echinacea pallida*, che sembrano avvalorare l'uso del fitocomplexo nel trattamento coadiuvante di patologie caratterizzate da una depressione delle difese immunitarie. Risultati positivi sono stati ottenuti anche con la contemporanea somministrazione di estratti di *Echinacea* insieme ad altri fitocomplexi ad attività immunostimolante²³⁶.

Profilassi e trattamento delle malattie da raffreddamento. L'uso più frequente e più diffuso dell'*Echinacea* è rappresentato dalla profilassi e dal trattamento delle malattie da raffreddamento. Nell'eziopatogenesi dell'influenza e delle malattie da raffreddamento risultano infatti fondamentali la reattività immunologica del soggetto colpito e la rapidità di produzione di anticorpi, sia contro l'emoagglutinina, impedendo l'adsorbimento del virus da parte delle cellule, sia contro la neuraminidasi, inibendo la trasmissione del virus. Inoltre, il mantenimento di concentrazioni plasmatiche adeguate di anticorpi impedisce la recidiva di sindromi influenzali e di altre malattie da raffreddamento (sinusiti, faringotracheiti, bronchiti, etc).

Una recente sperimentazione controllata con placebo, in 180 pazienti affetti da sindromi influenzali o febbrili con interessamento delle vie respiratorie superiori, ha avuto lo scopo di valutare gli effetti della *Echinacea pallida* sulle difese immunitarie. I parametri considerati, verificati all'inizio della terapia, dopo 3-4 giorni e dopo 8-10 giorni, erano rappresentati dalla riduzione della durata della malattia e dalla rimozione dei sintomi, da dati clinici obiettivi (dimensioni dei linfonodi), sintomi soggettivi (cefalea, otalgia, rinorrea, lacrimazione, etc) e parametri di laboratorio.

I risultati hanno dimostrato che l'*Echinacea pallida* riduce in misura significativa il quadro clinico sintomatologico, e nei soggetti con infezioni virali in atto è stato riscontrato un più rapido ritorno alla norma del numero di granulociti e linfociti circolanti²³⁷.

Attività cicatrizzante. L'impiego storico dell'*Echinacea* in medicina è rappresentato dal trattamento locale delle ulcerazioni e di talune patologie dermatologiche, e si basa sulla semplice osservazione della capacità della pianta di accelerare la rigenerazione tissutale e di ridurre i rischi di infezione. Secondo il Benigni (1963) "l'azione locale si manifesta con una inibizione della jaluronidasi da cui deriva la stabilizzazione degli acidi jaluronici che vengono così sottratti all'azione depolimerizzante dell'enzima. Ne consegue un ritardo dell'assorbimento delle sostanze iniettate nei tessuti, una diminuita possibilità di diffusione dei germi infettanti che tendono perciò a localizzarsi nel punto in cui è avvenuta l'infezione e, infine, un accumulo di mucopolisaccaridi (acidi glicuronici in particolare e di altre sostanze PAS-positive) atti a fornire il materiale istoplastico che verrà utilizzato nel corso dei processi riparativi e rigenerativi dei tessuti".

Gli effetti benefici della *Echinacea* nella guarigione di ferite e nella prevenzione di infezioni sistemiche conseguenti a ferite o traumi, sono dovuti – oltre all'attività immunostimolante aspecifica – all'inibizione delle ialuronidasi che, idrolizzando i glicosaminoglicani nei tessuti sottocutanei, permettono a microorganismi o veleni di raggiungere i vasi ematici e diffondere nell'organismo. I derivati dell'acido caffeo sembrano, fra i componenti della droga, i più attivi nell'inibire le ialuronidasi: l'acido cicorico e l'acido caffarico risultano gli inibitori più potenti con una IC₅₀ di 0,42 e 0,61

extracts of Echinacea purpurea or Echinacea pallida. Critical evaluation of controlled clinical studies. Z Arztl Fortbild (Jena) 1996; 90: 117-22).

²³⁶ *Bukovsky M; Vaverkova S; Kost'aloa D. Faculty of Pharmacy, Komensky University, Bratislava, Slovak Republic. Immunomodulating activity of Echinacea gloriosa L., Echinacea angustifolia DC. and Rudbeckia speciosa Wenderoth ethanol-water extracts. Pol J Pharmacol 1995; 47: 175-7.*

²³⁷ *Brauning B et al. Z. Phytother 1992; 13: 7-13.*

mM, rispettivamente, mentre la cinarina e l'acido clorogenico risultano più deboli (1,85 e 2,22 mM, rispettivamente)²³⁸.

L'uso esterno dell'Echinacea trova pertanto indicazione nella cura delle ulcere, delle ferite infette e delle ustioni. Diverse preparazioni di Echinacea sono impiegate anche nel trattamento di infiammazioni e piccole lesioni della mucosa orale e delle gengive.

Attività antinfiammatoria. *In vivo* è stata dimostrata una attività antinfiammatoria della frazione polisaccaridica dell'*Echinacea* in modelli sperimentali diversi di infiammazione nel ratto. La frazione è risultata attiva somministrata sia per via parenterale sia in applicazione topica²³⁹.

Attività antivirale. L'*Echinacea pallida* possiede attività antivirale. *In vitro* l'attività antivirale è stata descritta sia per l'estratto acquoso che alcolico di *Echinacea*²⁴⁰: cellule di topo incubate con l'estratto sono risultate resistenti per 24 ore all'infezione da parte dei virus dell'influenza, del virus del vaiolo e dell'*Herpes simplex*. Non è chiaro se questa derivi da un principio ad attività virucida o piuttosto da una aumentata produzione di interferone che impedirebbe la penetrazione del virus nella cellula normale. L'efficacia terapeutica in alcune malattie virali potrebbe anche derivare da un concorso di attività antinfiammatoria, antiossidante ed immunostimolante.

Alcuni AA. suggeriscono l'uso della *Echinacea* in alcune infezioni virali che, in condizioni di immunodepressione, possono recidivare o assumere quadri clinici più marcati, quali p.e. le infezioni da *herpes labialis*.

Attività antibatterica. È stata descritta l'attività antibatterica del principale composto polifenolico isolato dalle radici di *E. pallida*, l'echinacoside. L'attività dell'echinacoside è particolarmente evidente sullo *Staphylococcus aureus*, e in misura inferiore anche sull'*Escherichia coli* e sulla *Pseudomosa aeruginosa*. L'estratto alcolico di *E. angustifolia* ha dimostrato *in vitro* una attività inibente nei confronti del *Trichomonas vaginalis*²⁴¹.

Attività sull'apparato urinario. Per la sua attività antiinfiammatoria e moderatamente antisettica, l'*Echinacea* viene utilizzata – sia da sola che insieme ad altri fitocomplessi – nel trattamento di condizioni infiammatorie dell'apparato urinario, particolarmente quando un difficoltoso svuotamento della vescica può aumentare il rischio di infezioni delle basse vie urinarie.

Tollerabilità. Per la sua azione immunostimolante, in base a considerazioni di ordine generale, l'*Echinacea* dovrebbe essere usata con estrema cautela in caso di patologie autoimmuni. Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre speciali precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

²³⁸ Facino RM, Carini M, Aldini G, Marinello C, Arlandini E, Franzoi L, Colombo M, Pietta P, Mauri P. Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Milan, Italy. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmaco* 1993; 48: 1447-61).

²³⁹ Tubaro A et al. Antiinflammatory activity of a polysaccharide fraction of *Echinacea angustifolia*. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 567-569.

²⁴⁰ Wacker A, Hilbig W. Virus inhibition by *Echinacea purpurea*. *Planta Medica* 1978; 33: 89-102.

²⁴¹ Giusti E. *Echinacea. Botanica, chimica, farmacologia e terapia*. Erboristeria Domani, Novembre 1992, pag. 64-76.

ELEUTEROCOCCO

NOME BOTANICO:

Eleutherococcus senticosus Maxim.
(Araliaceae)

PARTI USATE:

Radici e rizoma.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Eleuterosidi: lignani (eleuterosidi D, E, B₄); derivati cumarinici (eleuteroside B₁); saponine triterpeniche (eleuterosidi I, K, L, M); altri (eleuterosidi A, B, C).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione adattogena. Aumento del rendimento psicofisico. Stimolazione delle funzioni immunitarie.



IMPIEGO CLINICO:

Intensa attività psicofisica. Condizioni di astenia e di stress. Convalescenza da malattie debilitanti. Profilassi delle patologie infettive (facile tendenza ad ammalarsi).

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 234 mg (titolato allo 0.6% in *Eleuteroside E*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 1,4 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 5.6 mg/die di *Eleuteroside E*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

L'Eleuterococco produce effetti di stimolazione centrale di entità modesta; è tuttavia consigliabile assumere il prodotto al mattino e/o nel primo pomeriggio. È sconsigliato l'uso nei soggetti ipertesi²⁴². È sconsigliato l'uso nei bambini al sotto dei 12 anni di età. Non sono noti studi controllati in donne in gravidanza ed allattamento. Si consiglia di non assumere Eleuterococco in modo continuativo, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento. Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o speciali precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

²⁴² *Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol. II. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin, 1992, pag. 162-163.*

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali della radice di Eleuterococco sono gli **Eleuterosidi**, un eterogeneo gruppo di composti appartenenti alle più svariate classi chimiche. Tra questi i più importanti sono: gli **eleuterosidi D e E**, appartenenti alla classe dei lignani e chimicamente (-)-siringaresinol-di-O- β -D-glucosidi, ovvero glucosidi del siringaresinolo; l'**eleuteroside A** (β -sitosterol-3-O- β -D-glucoside) o daucosteroolo, l'**eleuteroside B** (siringoglucoside) o siringina; l'**eleuteroside B₁** (isofraxidin-7-O- α -L-glucoside), un derivato cumarinico; l'**eleuteroside B₄** ((-)-sesamina), un lignano; l'**eleuteroside C** (metil- β -galattoside); gli **eleuterosidi I** (mussenina B), **K, L e M** (ederasaponina), di natura triterpenica. Sono inoltre presenti **Polisaccaridi** ad elevato peso molecolare, PES-A e B. Altri componenti sono rappresentati da vitamina E, β -carotene, isofraxidina, (-)-siringaresinolo, acido caffeoico, aldeide coniferilica, alcool sinapilico, glucuronoxilani, acido oleanolico.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'Eleuterococco sono:

Attività adattogena. Aumento del rendimento fisico. L'Eleuterococco è considerato a pieno titolo una droga ad attività "adattogena", cioè un fitocomplesso capace di intervenire sui meccanismi omeostatici che consentono all'organismo di "adattarsi" a situazioni di stress psicologico o fisico ed a condizioni ambientali sfavorevoli. Questo si traduce in un incremento delle energie fisiche e psicologiche che permettono all'organismo di affrontare meglio situazioni di stress, in genere accompagnate da ansia, indebolimento delle difese immunitarie e scompensi metabolici.

Il meccanismo di azione dell'Eleuterococco è ancora tutto da chiarire, ma sembra probabile che la droga intervenga sull'asse ipotalamo-ipofisi-ghiandole surrenali. Pearce *et al* (1982) hanno dimostrato come alcuni componenti degli estratti di Eleuterococco si leghino ai recettori di molti ormoni steroidei, quali estrogeni, progestinici, mineralcorticoidi e glucocorticoidi: gli AA ipotizzano che, interferendo con il meccanismo di feedback, l'Eleuterococco possa determinare una stimolazione della funzione corticosurrenalica in condizioni di moderato ipocorticosurrenalismo²⁴³.

Sperimentalmente, l'estratto di Eleuterococco incrementa l'attività fisica e riduce la sensazione di fatica. Somministrato per via parenterale nel ratto, l'Eleuterococco determina un incremento dell'attività locomotoria del 25% rispetto al controllo e riduce significativamente il deficit di ossigeno, che si osserva un'ora dopo il termine di un esercizio fisico intenso e prolungato²⁴⁴. I preparati di Eleuterococco possiedono quindi una azione "antifatica" nei confronti di sforzi psicofisici, e determinano un aumento della resistenza nei confronti dell'esercizio fisico e dello stress.

Nell'uomo l'effetto dell'Eleuterococco è particolarmente evidente nelle condizioni di astenia che accompagnano e seguono patologie influenzali o infettive. L'Eleuterococco può agevolare l'attività lavorativa in soggetti con debilitazione psicofisica²⁴⁵. Anche nei

²⁴³ Pearce PT *et al. Endocrinology* 1982; 29: 567.

²⁴⁴ Rossi M. *Eleuterococco: chimica, farmacologia e studi clinici. Erboristeria domani, Maggio 1987, apg 115-125.*

²⁴⁵ Asano K, Takahashi T, Miyashita M, Matsuzaka A, Muramatsu S, Kuboyama M, Kugo H, Imai J. *Effect of Eleutherococcus senticosus extract on human physical working capacity. Planta Medica* 1986; 3: 175-7.

soggetti che praticano attività sportiva – specialmente nei casi di sport di resistenza –, l’Eleuterococco può risultare utile.

Al Centro Russo di Addestramento dei Cosmonauti è stato dimostrato che l’assunzione di Eleuterococco facilitava lo svolgimento dello stressante programma di addestramento, l’adattamento all’assenza di gravità ed il rigore del lavoro nello spazio²⁴⁶.

L’Eleuterococco è stato studiato anche in una popolazione di 3.000 soggetti sani, obbligati a lavorare in condizioni meteorologiche avverse. Si trattava prevalentemente di operai di una città del nord della Russia, che lavoravano ad una temperatura media di -5°C. E’ stata osservata nel corso di 1 anno una riduzione del 40% del numero di giorni lavorativi perduti ed una riduzione del 50% dei rilevamenti soggettivi di malessere²⁴⁷. In altri esperimenti condotti su soggetti che lavoravano in condizioni stressanti come nelle fonderie, si è potuto constatare un aumentato consumo di ossigeno ed una maggiore stabilità della termoregolazione.

In una recente sperimentazione clinica in doppio cieco, 42 soggetti che praticavano ciclismo a livello amatoriale da almeno 3 anni, sono stati trattati con Eleuterococco estratto secco titolato allo 0.5% di eleuterosidi, alla posologia di 3 capsule al dì. Prima dell’inizio del trattamento e con cadenza mensile veniva effettuato un ECG, la misurazione della pressione arteriosa, una serie completa di esami ematochimici ed un’accurata visita medica. L’integrazione con Eleuterococco ha determinato un netto miglioramento della performance, che diventava significativo dopo 120 giorni e tendeva progressivamente ad incrementarsi col proseguire del trattamento²⁴⁸.

Tuttavia l’Eleuterococco non deve essere assunto con intenti “dopanti” da atleti professionisti: una sperimentazione clinica in atleti trattati con Eleuterococco o placebo e sottoposti a 5 periodi di corsa al passo di 10 km ed un Treadmill test massimale, nell’arco di 8 settimane, non ha mostrato alcuna differenza fra gli atleti trattati con Eleuterococco e quelli trattati con placebo, per quanto riguarda la frequenza cardiaca (HR), il consumo di ossigeno (VO₂), il volume espiratorio minuto (VE) e gli altri parametri respiratori²⁴⁹.

²⁴⁶ Collisson RJ. *British J Phytother* 1991; 2: 61.

²⁴⁷ Gagarin IA. *Adaptation adaptogens* 1977; 2: 128.

²⁴⁸ “Questo studio, eseguito in doppio cieco col metodo del crossover, ha valutato l’efficacia di un’integrazione basata su un mix di vitamine e sali minerali, *Panax ginseng* ed *Eleutherococcus senticosus* presi isolatamente sulla performance sportiva in un gruppo di 42 ciclisti semiprofessionisti. La durata della sperimentazione è stata di 12 mesi e veniva valutato, a intervalli stabiliti, il tempo impiegato per percorrere un percorso sempre uguale, oltre a parametri quali la colesterolemia e la frequenza cardiaca. L’integrazione con le vitamine e i sali minerali ha causato un miglioramento dei tempi di percorrenza statisticamente significativo dopo 120 giorni, che si manteneva poi immodificato. La somministrazione del Ginseng ha prodotto un miglioramento della performance abbastanza rapido, più significativo dopo 60 giorni... **L’integrazione con Eleuterococco ha causato un netto miglioramento della performance**, più tardivo rispetto a quello indotto dal Ginseng, poiché diveniva significativo solo dopo 120 giorni, ma tendeva progressivamente a incrementarsi col prosieguo del trattamento. Confrontando i risultati di questo studio con quelli di una precedente sperimentazione eseguita dallo stesso autore, emerge che un’integrazione completa con vitamine, sali minerali, Ginseng ed Eleuterococco fornisce risultati superiori a quelli ottenuti con ciascuna di queste sostanze somministrata da sola, probabilmente a causa di un effetto sinergico fra i componenti. Infine, sembra importante rimarcare l’assoluta mancanza di effetti collaterali, anche per trattamenti piuttosto prolungati come quelli effettuati in questo studio” (*Sannia A. Effetto sulla performance sportiva di durata di un’integrazione vitaminica e minerale paragonato a quello del Ginseng e dell’Eleuterococco presi isolamente. Acta Phytotherapeutica, Vol. 1, N° 1*).

²⁴⁹ “We investigated the effect of *Eleutherococcus senticosus* Maxim L (ESML) on performance during submaximal and maximal aerobic exercise. Twenty highly trained distance runners randomly assigned in matched pairs to either an experimental (ESML) or placebo (PL) group, participated in an 8-wk double-blind study during which they completed five trials of a 10-min treadmill run at their 10 km (10K) race pace and a maximal treadmill test (T(max))... The data do not support an ergogenic effect of ESML supplementation on selected metabolic, performance, or psychologic parameters associated with submaximal and maximal aerobic

E' probabile che l'aumento del rendimento fisico osservato con l'Eleuterococco sia dovuto anche agli effetti della droga sul metabolismo glucidico: sul diaframma di ratto gli eleuterosidi potenziano l'effetto dell'insulina aumentando il trasporto e la disponibilità di glucosio all'interno della fibra muscolare. Probabilmente, allo stesso meccanismo è da riferire l'attività ipoglicemizzante di alcuni componenti dell'Eleuterococco osservata nell'animale²⁵⁰.

Attività immunostimolante. L'azione immunostimolante dell'Eleuterococco, confermata da numerosi studi farmacologici e sperimentazioni cliniche, costituisce una delle indicazioni elettive della droga. Per le sue proprietà stimolanti le difese immunitarie l'Eleuterococco viene infatti definito come un "adattogeno ad azione prevalentemente immunitaria".

In vitro è stato osservato un aumento della fagocitosi dei macrofagi, della proliferazione dei linfociti T e B e dell'attività citocida delle cellule "natural killer" (NK)²⁵¹. *In vivo* l'Eleuterococco stimola la fagocitosi e l'inattivazione di miceti patogeni, come la *Candida albicans*, da parte di granulociti e monociti con un aumento del 30-45% delle cellule fagocitate rispetto ai soggetti sani di controllo. Inoltre, la mobilità dei granulociti e, quindi, la loro capacità di migrare e raggiungere il luogo di infezione risulta aumentata del 45% rispetto ai granulociti non trattati²⁵².

L'efficacia terapeutica dell'Eleuterococco è stata confermata in una sperimentazione clinica in doppio cieco in 36 volontari sani. I soggetti sono stati trattati con un estratto di Eleuterococco o con placebo, 3 volte al giorno per 4 settimane. Nel gruppo trattato con la droga, ma non in quello trattato con placebo, è stato osservato un aumento significativo del numero di cellule immunocompetenti ed un effetto particolarmente evidente sui linfociti T "helper/inducers", ma anche sui linfociti citotossici e sulle cellule "natural killer"²⁵³.

exercise tasks" (Dowling EA, Redondo DR, Branch JD, Jones S, McNabb G, Williams MH. Department of Health, Physical Education, and Recreation, Old Dominion University, Norfolk, VA 23529-0196, USA. Effect of *Eleutherococcus senticosus* on submaximal and maximal exercise performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28: 482-9).

²⁵⁰ Hikino H, Takahashi M, Otake K, Konno C. Isolation and hypoglycemic activity of eleutherans A, B, C, D, E, F, and G: glycans of *Eleutherococcus senticosus* roots. *Journal of Natural Products* 1986; 49: 293-7.

²⁵¹ Bohn B. et al., *Arzneimittel-Forschung* 1987; 37: 1193.

²⁵² "A preparation of *Eleutherococcus senticosus* increased the *in vitro* phagocytosis of *Candida albicans* by granulocytes and monocytes from healthy donors by 30-45%" (Wildfeuer A, Mayerhofer D. Fakultät für Theoretische Medizin, Universität Ulm, Fed. Rep. of Germany. The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittel-Forschung* 1994; 44: 361-6).

²⁵³ "A placebo-controlled study of the effect of an *Eleutherococcus senticosus* extract (Eleukokk) on the immune system was performed with 36 healthy volunteers... The most salient feature in the verum group was a **drastic increase in the absolute number of immunocompetent cells, with an especially pronounced effect on T lymphocytes, predominantly of the helper/inducer type, but also on cytotoxic and natural killer cells. In addition, a general enhancement of the activation state of T lymphocytes was observed**. No side effects were observed during the trial or afterwards (observation period 6 months)" (Bohn B, Nebe CT, Birr C. Orpegen Medizinisch-Molekulargenetische Forschungsgesellschaft mbH, Heidelberg, Fed. Rep. of Germany. Flow-cytometric studies with *eleutherococcus senticosus* extract as an immunomodulatory agent. *Arzneimittel-Forschung* 1987; 37: 1193-6).

L'attività immunostimolante dell'Eleuterococco, oltre che agli eleuterosidi, è probabilmente da riferire anche alla frazione polisaccaridica (come nel caso di altre piante attive a livello del sistema immunitario), costituita da polisaccaridi di peso molecolare compreso fra 25.000 e 500.000²⁵⁴.

Prevenzione delle malattie da raffreddamento ed infettive. Per le sue proprietà stimolanti le difese immunitarie, l'Eleuterococco viene utilizzato nei soggetti che presentano facilità alle malattie da raffreddamento, all'influenza e ad altre malattie infettive^{255,256,257}.

Numerosi studi hanno dimostrato un'azione preventiva della droga nei confronti dell'influenza: in seguito a somministrazione preventiva di Eleuterococco è stata dimostrata una significativa riduzione dell'incidenza della sindrome influenzale su vasti campioni di popolazione²⁵⁸. Uno degli studi condotti in Unione Sovietica riporta che la somministrazione dell'estratto della droga in lavoratori riduceva del 90% l'incidenza delle manifestazioni della sindrome influenzale.

L'azione preventiva dell'Eleuterococco è stata inoltre documentata nei confronti delle patologie respiratorie, acute e croniche^{259,260}. Un altro studio riporta infatti che la somministrazione della droga in 1000 lavoratori (minatori e addetti alla fonderia) per due mesi invernali riduceva l'incidenza di patologia respiratoria acuta di 2,4 volte rispetto al gruppo di controllo²⁶¹.

Altre attività. E' stato dimostrato che la droga, grazie agli eleuterosidi, aumenta significativamente la sintesi proteica e l'attività enzimatica dell'RNA-polimerasi, per cui – al pari del Ginseng – stimolerebbe la funzione endocrina delle ghiandole sessuali e della corteccia surrenale; questo può giustificare l'uso popolare dell'Eleuterococco nei luoghi d'origine come medicamento *afrodisiaco*, o meglio, come stimolante delle capacità sessuali. Da non trascurare inoltre che la droga è uno *stimolante del sistema nervoso* capace di produrre un *effetto antiipnotico* molto pronunciato (Riva, 1995; pag. 514-515). L'Eleuterococco, in conclusione, trova la sua applicazione clinica nei casi di

²⁵⁴ "From the water or alkaline-water extracts of Echinacea purpurea (L.) Moench and -angustifolia DC... and Eleutherococcus senticosus Maxim. **polysaccharide fractions with molecular weights in the range of 25 000 to 500 000 and higher have been isolated**, which, according to the granulocytes- and carbon clearance tests, showed significant immunostimulating activities. The isolated compounds belong to the group of water-soluble, acidic heteroglycans. The linkages in the different polysaccharides do not represent a uniform structure type" (Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, Odenthal S, Stuppner H, Jurcic K, Le Turdu M, Heur YH. Immunostimulant action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants. Preliminary communication. Arzneimittel-Forschung 1984; 34: 659-61).

²⁵⁵ "Adaptation and Adaptogens", Galanova L.K., Far Eastern Sci. Centre SSSR Akad. Nauk., Vladivostok 1977.

²⁵⁶ Shchezin A.K. et al., "Abstr. of the Reports Delivered at the end of 2nd All-Union Conference on Human Adaptation to different Conditions", Siberian Branch SSSR Akad. Med. Sci., Novosibirsk 1977.

²⁵⁷ Kalashnikov B.N., "Abstr. of the Reports Delivered at the end of 2nd All-Union Conference on Human Adaptation to different Conditions", Siberian Branch SSSR Akad. Med. Sci., Novosibirsk 1977.

²⁵⁸ Brekhman I.I., In Abstract of the Report, 1st International Symposium on Eleutherococcus. Hamburg, May 1980.

²⁵⁹ "Adaptation and Adaptogens", Gagarin I.A., Far Eastern Sci. Centre SSSR Akad. Nauk., Vladivostok 1977.

²⁶⁰ Lyobomudrov V.E. et al., Vrach. Delo 1, 102, 1970.

²⁶¹ Brekhman I.I., In Abstract of the Report, 1st International Symposium on Eleutherococcus. Hamburg, May 1980.

convalescenza, ipotensione e astenia. Durante gli stati astenici migliora il potere di concentrazione, il sonno e l'appetito. Accresce infine la resistenza dell'organismo allo sforzo e agli stress di varia natura.

Tollerabilità. Studi tossicologici attestano l'elevata tollerabilità della droga. Gli effetti collaterali riportati in letteratura sull'uso dell'Eleuterococco riguardano agitazione e/o insonnia dovute a dosi eccessive, somministrazioni serali o ipersensibilità individuale verso il prodotto. E' sconsigliato l'uso di Eleuterococco in soggetti con ipertensione grave ed in pazienti con patologie cardiache in terapia con cardiotonici. Si sconsiglia l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

Si consiglia di non assumere Eleuterococco in modo continuativo, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

ENOTHERA

NOME BOTANICO:

Oenothera biennis Scop. (Onagraceae)

PARTI USATE:

Olio estratto dai semi.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi grassi poliinsaturi contenuti nella frazione lipidica del seme: acido γ -linolenico (GLA; ω -6) ed altri acidi grassi poliinsaturi.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) sono i precursori di numerose sostanze (prostaglandine, leucotrieni, etc.) che agiscono ubiquitariamente nell'organismo come modulatori di funzioni biologiche diverse.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di acido γ -linolenico. Sindrome premenstruale. Dermatiti croniche ed eczema atopico. Prevenzione di molte patologie legate all'invecchiamento: ipertensione e malattia aterosclerotica, artrite reumatoide, etc.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato al 10.26% in acido γ -linolenico; metodo di determinazione: GC) corrispondente a 40 mg di principio attivo; 4-6 opercoli al dì, pari ad una posologia di 160-240 mg/die di acido γ -linolenico.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Alcuni AA. riferiscono che la somministrazione di olio di Enotera può rendere manifesta una epilessia del lobo temporale, già presente ma non diagnosticata precedentemente, in soggetti che facciano uso di farmaci epilettogeni quali p.e. le fenotiazine. Tuttavia, nessun effetto sul



sistema nervoso centrale è mai stato osservato con l'olio di Enothera al di fuori di questa condizione specifica²⁶².

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

²⁶² Evening primrose. In: *Herbal Medicine. A guide for health-care professionals*. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (eds), The Pharmaceutical Press, London, 1996, pag. 110-113.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'olio di Enothera, ottenuto dai semi di *Oenothera biennis*, contiene elevate quantità di acidi grassi poliinsaturi, principalmente della serie ω -6, in particolare acido linoleico (18:2 n-6) (non meno del 72%) e **acido γ -linolenico (GLA; 18:3 n-6)** (circa il 7%), presenti come esteri metilici. Sono inoltre presenti numerosi altri acidi grassi poliinsaturi (PUFA).

Il GLA si trova solo nel latte materno, nell'olio di *Oenothera biennis* e nell'olio di *Borago officinalis*. In quantità minori è contenuto anche nell'olio di semi di Ribes nero.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica del GLA è stata studiata nel volontario sano, con somministrazione del composto a digiuno 2 volte al dì (7:00 am, 7:00 p.m.). La biodisponibilità sistemica del GLA è risultata elevata, con un tempo di picco plasmatico compreso fra le 4.4 h del mattino e le 2.7 della sera²⁶³.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'*Oenothera biennis* sono:

Integrazione di acidi grassi essenziali. Gli acidi grassi poliinsaturi si caratterizzano per la presenza di doppi legami (o legami insaturi) sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistingue il singolo lipide. Gli acidi grassi poliinsaturi essenziali (EFA), i quali non possono essere sintetizzati dall'organismo ma devono essere introdotti con la dieta, costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi precursori di numerose sostanze di fondamentale attività biologica. A seconda della posizione del primo legame rispetto al carbonio terminale si distinguono due principali classi di EFA, denominate ω -3 ed ω -6 (ovvero, con il primo doppio legame posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico 1).

Nell'ambito della serie ω -6, il cui capostipite è l'acido linoleico (C18:2, n-6), il principale acido grasso dal quale derivano poi tutti gli altri componenti della serie è l'acido γ -linolenico (GLA) (C18:3, n-6). Da esso si formano poi gli acidi arachidonico (C20:4, n-6) e docosapentaenoico (C22:5, n-6). Nell'ambito della serie ω -3 il capostipite è l'acido α -linolenico (C18:3, n-3) (ALA), dal quale si formano poi gli acidi grassi EPA e DHA (presenti in elevate quantità nell'olio di pesce).

Sindrome premenstruale. Secondo alcuni AA, la sindrome premenstruale riconoscerebbe fra i suoi meccanismi patogenetici una eccessiva produzione di prolattina – assoluta o relativa - nei giorni precedenti il ciclo mestruale. La prostaglandina E₁, prodotta a partire da alcuni acidi grassi poliinsaturi, contribuisce ad attenuare gli effetti di una iperprolattinemia. Per questo motivo, alcuni AA hanno suggerito l'uso dell'olio di *Oenothera biennis* nel trattamento della sindrome premenstruale, ed i risultati di 3

²⁶³ “ γ -linolenic acid shows an absorption-elimination pattern after the oral administration and its AUC24h and Cmax are significantly increased over the baseline values. After the evening administration, t(max) is shorter (2.7 ± 1.2 h) than after the morning administration (4.4 ± 1.9 h)...” (Martens-Lobenhoffer J, Meyer FP. Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital, Magdeburg, Germany. Pharmacokinetic data of γ -linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil. *Inter J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 363-6).

sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate con placebo, ne dimostrano l'efficacia terapeutica: i sintomi che più di altri rispondono al trattamento, sono la depressione e l'irritabilità, il dolore o la tensione al seno, e la ritenzione idroelettrolitica tipica della sindrome premestruale²⁶⁴.

Secondo altri AA nella patogenesi della sindrome sarebbe coinvolto anche un disturbo del microcircolo²⁶⁵, e anche su questo aspetto l'intervento dell'olio di *Oenothera biennis* potrebbe risultare utile.

Mastalgia. Un'altra patologia ginecologica – collegata alla sindrome premestruale - che sembra ottenere un beneficio dal trattamento con acidi grassi poliinsaturi è la mastalgia, con una riduzione della sintomatologia dolorosa pari al 45% ed al 27%, rispettivamente, nella mastopatia ciclica e non-ciclica²⁶⁶. L'olio di *Oenothera biennis* è usato da molte donne ed è considerato dai ginecologi come un trattamento efficace e convalidato della mastopatia ciclica²⁶⁷, determinando una riduzione significativa del dolore e della tensione in una percentuale delle donne trattate compresa fra il 64% ed il 92%²⁶⁸. In alcuni casi particolari, è stata osservata anche una riduzione della nodulosità della ghiandola mammaria²⁶⁹ e della recidiva di ciste mammarie dopo asportazione chirurgica²⁷⁰.

²⁶⁴ "Many of the features of the premenstrual syndrome are similar to the effects produced by the injection of prolactin... It is possible that women with the syndrome are abnormally sensitive to normal amounts of prolactin. There is evidence that prostaglandin E₁, derived from dietary essential fatty acids, is able to attenuate the biologic actions of prolactin and that in the absence of prostaglandin E₁ prolactin has exaggerated effects. Attempts were made, therefore, to treat women who had the premenstrual syndrome with γ -linolenic acid, an essential fatty acid precursor of prostaglandin E₁... Three double-blind, placebo-controlled studies, one large open study on women who had failed other kinds of therapy for the premenstrual syndrome and one large open study on new patients all demonstrated that evening primrose oil is a highly effective treatment for the depression and irritability, the breast pain and tenderness, and the fluid retention associated with the premenstrual syndrome" (Horrobin DF. *The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome*. J Reprod Med 1983; 28: 465-8).

²⁶⁵ Simpson LO. Pathology Department, University of Otago Medical School, Dunedin, New Zealand. The etiopathogenesis of premenstrual syndrome as a consequence of altered blood rheology: a new hypothesis. *Medical Hypothesis* 1988; 25: 189-95.

²⁶⁶ "Results of randomised trials and open studies in 291 patients with severe persistent breast pain showed that... in patients with cyclical mastalgia good or useful responses were obtained with danazol in 70%, with bromocriptine in 47%, and with evening - primrose oil in 45%. The equivalent response rates in patients with non-cyclical mastalgia were 31%, 20%, and 27% respectively" (Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985; 2: 373-7).

²⁶⁷ "Because of a recently completed trial which demonstrated that dietary fat reduction improved the symptoms of cyclical mastopathy, we have carried out a critical review of other studies of treatment for this disorder... Bromocriptine, danazol, evening primrose oil, tamoxifen and reduction of dietary fat intake were classified as definitely effective" (Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. Goodwin PJ, Neelam M, Boyd NF. Henrietta Banting Breast Centre, Women's College Hospital, University of Toronto, Canada. *Br J Surgery* 1988; 75: 837-44).

²⁶⁸ Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. University Department of Surgery, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. *J Royal Soc Med* 1992; 85: 12-5.

²⁶⁹ "Only a small number of drugs have been adequately tested in controlled trials and have been demonstrated to be more effective than placebo; these are bromocriptine, danazol, evening primrose oil, and tamoxifen... When pain and lumpiness coexist, some reduction in overall nodularity (with the use of agents given for mastalgia) may occur" (Maddox PR, Mansel RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surgery* 1989; 13: 699-705).

²⁷⁰ Mansel RE, Harrison BJ, Melhuish J, Sheridan W, Pye JK, Pritchard G, Maddox PR, Webster DJ, Hughes LE. University Department of Surgery, Cardiff, Wales, United Kingdom. A randomized trial of dietary intervention

Eczema atopico ed altre dermatiti. L'impiego dell'olio di *Oenothera biennis* nell'eczema atopico deriva dall'osservazione che soggetti con dermatite o tendenza a sviluppare una dermatite atopica, presentano una ridotta attività della Δ6-desaturasi, l'enzima che converte l'acido linoleico in GLA. Il profilo plasmatico dei fosfolipidi presenta una elevazione dell'acido cis-linoleico ed una diminuzione dei suoi metaboliti (18:3 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6, 22:4 n-6 e 22:5 n-6), compreso il GLA²⁷¹. Inoltre, in questi soggetti l'incidenza di effetti collaterali gastrici da FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) è eccezionalmente più elevata rispetto ai soggetti di controllo, a conferma di una ridotta produzione di prostaglandine a partire dagli acidi grassi poliinsaturi e, quindi, di una maggiore sensibilità ad una inibizione delle cicloossigenasi (COX) a livello gastrico da parte dei FANS²⁷².

In effetti, le ricerche cliniche hanno confermato le premesse sperimentali, ed un miglioramento della dermatite è osservato dopo somministrazione di *Oenothera biennis*²⁷³. In particolare, studi clinici in doppio cieco controllati con placebo, hanno messo in evidenza una significativa riduzione della gravità dell'eczema, della sechezza cutanea e del prurito, nei soggetti trattati con *Oenothera biennis*. L'effetto clinico è accompagnato da una modifica del profilo plasmatico degli acidi grassi poliinsaturi a favore del GLA²⁷⁴.

with essential fatty acids in patients with categorized cysts. Ann NY Acad Sci 1990; 586: 288-94.

²⁷¹ "We have measured all the essential fatty acids (EFA) in plasma phospholipids in forty-one adults with atopic eczema and fifty normal controls. The major dietary n-6 EFA, linoleic acid, was significantly elevated, but all its metabolites, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6, and 22:5n-6 were significantly reduced... **These observations suggest that atopic eczema is associated not with any defect of EFA intake, but with abnormal metabolism, possibly involving the enzyme Δ-6-desaturase.** Treatment with oral evening primrose oil produced partial correction of the n-6 EFA abnormality, but had no effect on the n-3 EFAs" (*Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. Br J Dermatol 1984; 110: 643-8*).

²⁷² "In the plasma phospholipids of a group of 50 young adults with atopic eczema, there was an elevation of cis-linoleic acid associated with a deficit of γ-linolenic acid and of the prostaglandin precursors, dihomo-γ-linolenic acid and arachidonic acid. **This suggests that atopics have a deficit in the function of the δ-6-desaturase enzyme which converts linoleic acid to γ-linolenic acid...** Atopic patients may be exceptionally sensitive to side effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. They fail to flush in response to application of niacin compounds to the skin, a reaction mediated by prostaglandins. A deficit of prostaglandin precursors would explain both of these observations. That the observed biochemical deficit plays a causative role in the manifestations of atopy was indicated by the fact that **in a double-blind, placebo-controlled crossover trial, γ-linolenic acid in the form of evening primrose oil, partially corrected both the biochemical abnormalities and the clinical state**" (*Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, Burton JL. Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective δ-6-desaturase function as a biochemical basis for atopy. Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine 1982; 9: 615-28*).

²⁷³ "The effects of dietary supplementation with evening primrose oil in 99 patients with atopic dermatitis were investigated in a double blind, controlled crossover study. Simultaneously, plasma phospholipid essential fatty acid status was determined in 50 of these patients before and after treatment... **The conclusion is that evening primrose oil improves atopic dermatitis; an abnormality of the enzyme Δ6-desaturase is proposed to explain the biochemical findings**" (*Wright S. Atopic dermatitis and essential fatty acids: a biochemical basis for atopy? Acta Dermato-Venereologica 1985; 114: 143-5*).

²⁷⁴ "In a double-blind trial patients with atopic eczema received either oral evening primrose oil (EPO) (n = 14) or placebo (n = 11) for 12 weeks. **In the EPO group a statistically significant improvement was observed in the overall severity and grade of inflammation and in the percentage of the body surface involved by eczema as well as in dryness and itch.** Patients in the placebo group showed a significant reduction in inflammation. **The patients receiving EPO showed a significantly greater reduction in inflammation than those receiving placebo.** Evening primrose oil caused a significant rise in the amount of dihomoγlinolenic acid in the plasma phospholipid fatty acids..." (*Schalin-Karrila M, Mattila L, Jansen C T, Uotila P. Department of Physiology, University of Turku, Finland. Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on*

L'olio è risultato particolarmente efficace nei bambini con dermatite atopica^{275,276}.

A partire dagli ultimi anni '80, le dimostrazioni di una efficacia terapeutica della *Oenothera biennis* nell'eczema atopico si sono moltiplicate. Una metanalisi condotta su 9 sperimentazioni cliniche in doppio cieco ha confermato l'attività dell'olio - particolarmente evidente sul prurito - e la correlazione fra efficacia terapeutica e livelli plasmatici di GLA²⁷⁷, a fronte di una buona tollerabilità e sicurezza di uso del prodotto²⁷⁸.

Nel frattempo è emerso anche chiaramente il ruolo degli acidi grassi poliinsaturi nel normale trofismo cutaneo e, in particolare, nel mantenimento di una normale impermeabilità della pelle. Questi composti sono entrati a far parte dell'armamentario cosmetico e sono utilizzati in molte preparazioni per pelli secche e per evitare una eccessiva evaporazione cutanea di acqua²⁷⁹. Sono oramai molti i dermatologi che

clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins. Br J Dermatol 1987; 117: 11-9).

- ²⁷⁵ "It has been reported that essential fatty acid levels may be low and that there may be reduced levels of δ-6-desaturase metabolites of linoleic acid in patients with atopic eczema. **Good therapeutic results have been reported on the use of evening primrose oil...** The authors have studied 24 children with atopic eczema: 12 of them were treated with a higher dose of evening primrose oil than in previous studies and 12 with placebo olive oil... **After 4 weeks the eczema of essential fatty acid-treated children significantly improved in comparison with that of placebo-treated children** ($p<0.01$). There were significant changes in plasma fatty acid composition between the basal values and the end of active treatment, and between the placebo and actively treated children" (Bordoni A, Biagi P L, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E. Nutrition Research Centre, University of Bologna, Italy. *Evening primrose oil in the treatment of children with atopic eczema. Drugs Exptl Clin Res* 1988; 14: 291-7).
- ²⁷⁶ "Essential fatty acids are claimed to have positive effects in atopic diseases. In a double blind, placebo controlled, parallel group study 58 out of 60 children, with atopic dermatitis and the need for regular treatment with topical skin steroids, completed a 16 weeks' treatment period with either Epogam evening primrose oil or placebo capsules... **The study demonstrated significant improvements of the eczema symptoms**" (Hederos CA, Berg A. Paediatric Clinic, Health Centre, Gripen, Karlstad, Sweden. *Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma. Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 494-7).
- ²⁷⁷ "**γ-Linolenic acid...** has been reported of value in the treatment of atopic eczema. Nine controlled trials of evening primrose oil were performed in eight centres. Four of the trials were parallel and five cross-over... In the analysis of the parallel studies, **both patient and doctor scores showed a highly significant improvement over baseline ($P<0.0001$) due to EPO: for both scores the effect of EPO was significantly better than placebo...** The effects on itch were particularly striking... When the improvements, or otherwise, in clinical condition were related to changes in plasma levels of dihomoylinolenic and arachidonic acids, **it was found that there was a positive correlation between an improvement in clinical score and a rise in the fatty acid levels**" (Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ. *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. Br J Dermatol* 1989; 121: 75-90).
- ²⁷⁸ "**Recently a defect in the function of the enzyme δ-6-desaturase has been discussed as a major factor in the development of atopic eczema...** Several plants, including evening primrose, are known to be fairly rich in γ linolenic acid. Hence, substitution of γ-linolenic acid in patients prone to developing atopic eczema seems like a feasible concept. During the last few years different clinical trials have been performed. **Controlled trials following a parallel study design showed marked improvement in atopic eczema...** At present, **evening primrose oil in doses used for the treatment of atopic eczema is considered safe**" (Kerscher MJ, Korting HC. *Dermatologische Klinik und Poliklinik Ludwig-Maximilians Universitat Munchen. Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results. Clinical Investigator* 1992; 70: 167-71).
- ²⁷⁹ "Metabolism of the essential fatty acids (AGE) in an organism leads to synthesis of eicosanoids, which have various biological properties. **Linoleic acid plays an important part in maintenance of epidermal integrity by intervening in the cohesion of the stratum corneum and in prevention of transepidermal water loss.** Metabolites of arachidonic acid (mostly those obtained by the lipoxygenase pathway) are important agents in causing many inflammatory skin reactions concurrent with development of skin diseases such as psoriasis and

consigliano un supplemento di GLA nelle dermatiti atopiche e in tutte le condizioni cutanee nelle quali è desiderabile mantenere una normale idratazione cutanea.

Infine, ricerche biochimiche e farmacologiche hanno dimostrato che l'*Oenothera biennis* è in grado di modificare la funzionalità e la reattività di linfociti e di altre cellule coinvolte nei processi infiammatori cronici e nelle risposte immunitarie²⁸⁰. L'osservazione ha aperto l'uso dell'olio di Enothera in molte patologie su base disreattiva infiammatoria e/o immunitaria.

Artrite reumatoide ed artrite psoriasica. La possibilità di modificare qualitative e quantitativamente la produzione endogena di prostaglandine, ha fatto pensare ad un uso dell'olio di *Oenothera biennis* nell'artrite reumatoide ed in altre malattie reumatiche. In effetti, la somministrazione di 450 mg/die di GLA per 12 settimane in soggetti con artrite reumatoide ha migliorato in maniera significativa il quadro flogistico e degenerativo articolare, consentendo una riduzione del dosaggio dei FANS a tutto vantaggio della tollerabilità gastrica e della "compliance" del paziente²⁸¹. La rigidità articolare mattutina sembra il sintomo più sensibile ad un trattamento con GLA alla dose di 540 mg/die, permettendo al paziente una maggiore autonomia di movimento ed una migliore qualità di vita²⁸².

atopic dermatitis. **Pharmacological and dietetic control of the metabolism of arachidonic acid is a new and interesting therapeutic concept in the care of skin diseases.** Also, fish oil, which is rich in linoleic acid and poor in arachidonic acid, seems to be useful in basal treatment of psoriasis. The value of evening primrose oil, which is rich in γ -linoleic acid, in the treatment of atopic dermatitis is discussed" (*Berbis P, Hesse S, Privat Y. Clinique Dermatologique, Hotel Dieu, Marseille. Essential fatty acids and the skin. Allergie et Immunologie* 1990; 22: 225-31).

²⁸⁰ "Lymphocytes play an important role in cell-mediated immunity and have been implicated in inflammatory and autoimmune diseases... These effects, along with inhibitory effects upon the functions of other cells involved in the immune response, in particular monocytes and macrophages, indicate that certain unsaturated fatty acid-containing oils (particularly evening primrose oil and fish oil) may be of benefit in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases" (*Calder PC. Department of Biochemistry, University of Oxford, United Kingdom. The effects of fatty acids on lymphocyte functions. Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 901-17).

²⁸¹ "In rheumatoid arthritis (RA) benefit from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is mediated through inhibition of the cyclo-oxygenase enzyme, thereby decreasing production of the 2 series prostaglandins (PGs)... Treatment with evening primrose oil (EPO) which contains γ -linolenic acid (GLA) leads to production of the 1 series PGs, e.g., PGE1, which has less inflammatory effects. Also LT production is inhibited... In this study 16 patients with RA were given 540 mg GLA/day (EPO), 15 patients 240 mg EPA and 450 mg GLA/day (EPO/fish oil), and 18 patients an inert oil (placebo)... **Results at 12 months showed a significant subjective improvement for EPO and EPO/fish oil compared with placebo.** In addition, by 12 months the patients receiving EPO and EPO/fish oil had significantly reduced their NSAIDs. After 3 months of placebo those receiving active treatment had relapsed. Despite the decrease in NSAIDs, measures of disease activity did not worsen. **It is suggested that EPO and EPO/fish oil produce a subjective improvement and allow some patients to reduce or stop treatment with NSAIDs. There is, however, no evidence that they act as disease modifying agents**" (*Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. Centre for Rheumatic Diseases, University Department of Medicine, Royal Infirmary. 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. Ann Rheum Dis* 1988; 47: 96-104).

²⁸² "Forty patients with rheumatoid arthritis and upper gastrointestinal lesions due to non-steroidal anti-inflammatory drugs entered a prospective 6-month double-blind placebo controlled study of dietary supplementation with γ -linolenic acid 540 mg/day. Nineteen patients received active therapy (as evening primrose oil 6 g/day) and 21 received placebo (olive oil 6 g/day)... **Other results showed a significant reduction in morning stiffness with γ -linolenic acid at 3 months** and reduction in pain and articular index at 6 months with olive oil. Whilst γ -linolenic acid may produce mild improvement in rheumatoid arthritis, olive oil may itself have hitherto unrecognized benefits" (*Brzeski M, Madhok R, Capell HA. University Department of Medicine, Royal Infirmary, Glasgow. Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis*

Nell'artrite psoriasica, la somministrazione di acidi grassi poliinsaturi modifica la produzione di prostaglandine, ma è probabile che un effetto terapeutico possa essere raggiunto solo con elevati dosaggi.²⁸³

Gastriti e gastropatie da FANS. Essendo gli acidi grassi poliinsaturi precursori biologici delle prostaglandine, è stato ipotizzato che un supplemento dietetico di olio di *Oenothera biennis* possa proteggere la mucosa gastrica da eventuali danni²⁸⁴. Sperimentalmente, l'olio di *Oenothera biennis* è risultato attivo nel prevenire la gastropatia o l'ulcera gastrica indotta da FANS²⁸⁵, probabilmente con un meccanismo legato ad una aumentata sintesi di prostaglandine citoprotettive. L'osservazione è da tenere in considerazione, perché la tollerabilità dei soggetti in trattamento con FANS per altra patologia (p.e., artrite reumatoide) potrebbe essere sensibilmente migliorata da un supplemento dietetico con olio di Enothera.

Ipertensione e gestosi gravidica. L'olio di *Oenothera biennis* è stato proposto nella prevenzione dell'ipertensione gravidica. Infatti, la somministrazione di un supplemento di acidi grassi poliinsaturi nel secondo trimestre di gravidanza ha determinato una riduzione della sensibilità vascolare ad una infusione di angiotensina II. È probabile, quindi, che un trattamento con acidi grassi poliinsaturi possa contribuire a rallentare lo sviluppo di una ipertensione nell'ultimo trimestre di gravidanza in donne a rischio²⁸⁶. Positivi effetti sono

and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol 1991; 30: 370-2).

²⁸³ “Fish oil may be beneficial in the treatment of psoriasis and in RA. We examined the potential benefit of Efamol Marine, a combination of evening primrose oil and fish oil in the treatment of 38 patients with PsA. Patients with PsA were entered in a double-blind placebo controlled study and received either 12 Efamol Marine capsules or 12 placebo capsules daily for 9 months... In conclusion, **this study suggests that Efamol Marine may alter prostaglandin metabolism in patients with PsA, although it did not produce a clinical improvement and did not allow reduction in NSAID requirement**. A larger dose of essential fatty acid may be needed to produce a clinical benefit” (Veale DJ, Torley HI, Richards IM, O'Dowd A, Fitzsimons C, Belch JJ, Sturrock RD. University Department of Medicine, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee. *A double-blind placebo controlled trial of Efamol Marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. Br J Rheumatol* 1994; 33: 954-8).

²⁸⁴ “Various lines of evidence indicate that aldosterone and prostaglandins may play physiological roles in protecting the gastric mucosa. This would suggest that low-sodium, high-potassium diets, and **supplementation with essential fatty acids** that are efficient prostaglandin precursors (as in evening primrose oil), **may have value in the prevention and treatment of gastric ulcer and gastritis**. A low-sodium, high-potassium diet may also reduce the risk of gastric cancer” (McCarty MF. *Nutritional modulation of mineralocorticoid and prostaglandin production: potential role in prevention and treatment of gastric pathology. Medical Hypothesis* 1983; 11: 381-9).

²⁸⁵ “EPO was investigated for its ability to protect the gastric mucosa against injuries caused by pylorus ligation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; aspirin, indomethacin and phenylbutazone), hypothermic restraint stress and necrotizing agents... **The results suggest that EPO rich in LA and GLA possesses both antisecretory and anti-ulcerogenic effects**” (al-Shabanah OA. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. *Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. Food Chem Toxicol* 1997; 35: 769-75).

²⁸⁶ “Vascular sensitivity to angiotensin II was determined in the mid-trimester of pregnancy in women after taking a diet with supplemented essential fatty acids and vitamins. The essential fatty acids linoleic and dihommoγlinolenic acid were administered as evening primrose oil capsules (Efamol) for one week prior to the study. Vascular sensitivity was then determined in response to 4, 8 and 16 ng/kg/min angiotensin II. Vitamin supplements (Efavit) were given with the Efamol capsules. Seven women have been studied, and their vascular sensitivity compared with controls on normal diet. **The vascular sensitivity was significantly reduced in all the patients on essential fatty acid supplements, and all values fell below the mean of the control group**” (O'Brien PM, Pipkin FB. *The effect of essential fatty acid and specific vitamin supplements on vascular*

stati osservati con l'olio di *Oenothera biennis* in associazione con magnesio nel trattamento della pre-eclampsia²⁸⁷.

Morbo di Raynaud. L'olio di *Oenothera biennis* è stato proposto nel trattamento del morbo di Raynaud, la cui gravità è generalmente attenuata da un trattamento con prostaglandina E₁ (PGE₁). Questa prostaglandina è tuttavia instabile e difficile da utilizzare, ed alcuni AA hanno proposto l'*Oenothera biennis* come suo precursore. In effetti, la somministrazione di *Oenothera biennis* ha ottenuto un certo beneficio terapeutico nel morbo di Raynaud, anche se le misurazione di flusso non hanno evidenziato differenze significative rispetto al placebo²⁸⁸.

Fibrosi cistica. La somministrazione di 330 mg/die di GLA in pazienti con fibrosi cistica ha determinato un significativo cambiamento nel profilo dei fosfolipidi presenti nel plasma. Negli stessi soggetti è stato osservato un miglioramento della capacità vitale respiratoria^{289,290}.

Altre attività. L'olio di *Oenothera biennis* è stato utilizzato con successo anche in alcune forme di nefropatie sperimentali²⁹¹; nelle neuropatie sperimentali diabetiche²⁹²; nella colite ulcerativa²⁹³, nell'obesità refrattaria ad altri tipi di trattamento²⁹⁴; inoltre nelle condizioni di

sensitivity in the mid-trimester of human pregnancy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1983; 2: 247-54).

²⁸⁷ D'Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C. Nutrition Program, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, LA. Effects of a combination of evening primrose oil (γ -linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docahexaenoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing pre-eclampsia. *Women and Health* 1992; 19: 117-31.

²⁸⁸ "Prostaglandin E1 (PGE1) and prostacyclin have been used in Raynaud's phenomenon (RP) but are unstable and require intravenous administration. An alternative approach is to stimulate the body's own PGE1 production via administration of the precursor essential fatty acid. We studied the effect of 12 capsules/day of evening primrose oil (EPO) on the manifestations of RP. 21 patients received a two week course of placebo, thereafter 11 received EPO for 8 weeks and 10 patients received placebo... **In conclusion patients receiving EPO benefited symptomatically. This was not matched however by any change in objective assessment of blood flow, although changes in platelet behaviour and blood prostanoids were observed**" (Belch JJ, Shaw B, O'Dowd A, Saniabadi A, Leiberman P, Sturrock RD, Forbes CD. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind study. *Thromb Haemost* 1985; 54: 490-4).

²⁸⁹ Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, van de Pas M. Department of Endocrinology, University of Gent, Belgium. Effect of administration of γ -linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholestry esters in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 1994; 38: 40-7.

²⁹⁰ Dodge JA, Custance JM, Goodchild MC, Laing SC, Vaughan M. Department of Child Health, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff. Paradoxical effects of essential fatty acid supplementation on lipid profiles and sweat electrolytes in cystic fibrosis. *Br J Nutr* 1990; 63: 259-71.

²⁹¹ Bi ZQ, Bo YH, Duan JH. Treatment of chronic renal failure with *Oenothera biennis* L in rats with subtotal nephrectomy. *Chinese J Inter Med* 1992; 31: 7-10, 59.

²⁹² Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Department of Biomedical Sciences, University of Aberdeen, Scotland, U.K. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S31-7.

²⁹³ Greenfield SM, Green AT, Teare JP, Jenkins AP, Punchard NA, Ainley CC, Thompson RP. Gastrointestinal Laboratory, Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, UK. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Alim Pharmacol Ther* 1993; 7: 159-66.

²⁹⁴ Haslett C, Douglas JG, Chalmers SR, Weighill A, Munro JF. A double-blind evaluation of evening primrose oil as an antiobesity agent. *International Journal of Obesity* 1983; 7: 549-53.

iperreattività e deficit dell'attenzione dei bambini²⁹⁵; nell'asma bronchiale²⁹⁶; nei "flushing" menopausali²⁹⁷; nell'epatite cronica B²⁹⁸.

²⁹⁵ Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. *The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children.* J Abnorm Child Psychol 1987; 15: 75-90.

²⁹⁶ Stenius-Aarniala B, Aro A, Hakulinen A, Ahola I, Seppala E, Vapaatalo H. Department Pulmonary Medicine, Helsinki University Central Hospital, Finland. *Evening primose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma.* Ann Allerg 1989; 62: 534-7.

²⁹⁷ Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, Keele University, North Staffordshire Medical Centre, Stoke on Trent. *Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing.* BMJ 1994; 308: 501-3.

²⁹⁸ Jenkins AP, Green AT, Thompson RP. Gastrointestinal Laboratory, Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, UK. *Essential fatty acid supplementation in chronic hepatitis B.* Alim Pharmacol Ther 1996; 10: 665-8.

EQUISETO

NOME BOTANICO:

Equisetum maximum Lam.
sinonimo: *Equisetum telmateia* Ehrh.
(Equisetaceae)

PARTI USATE:

Fusti sterili.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Sali minerali (principalmente acido silicico e potassio). Flavonoidi. Saponine. Acidi organici. Fitosteroli. Tannini.

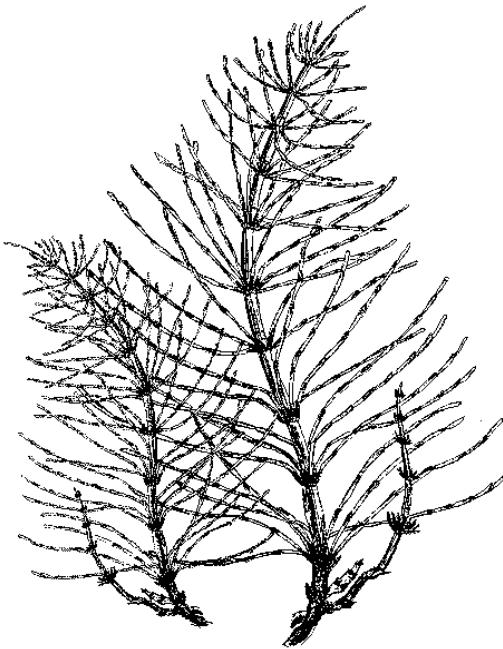
ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività diuretica e remineralizzante.

IMPIEGO CLINICO:

Come diuretico nelle infiammazioni ed infezioni delle vie urinarie, nella urolitiasi ed in condizioni di ritenzione idrica.

Come remineralizzante nell'osteoporosi e nelle condizioni di fragilità degli annessi cutanei (capelli, unghie, etc).



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 262 mg (titolato al 19% in *sali minerali* ed allo 0.95% in *flavonoidi totali come isoquercitrina*; metodo di determinazione spettrofotometrico) corrispondente a 50 mg di sali minerali e 2,5 mg di flavonoidi;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 200 mg/die di *sali minerali* e 10 mg/die di *flavonoidi*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'Equiseto contiene dal 18 al 20% di **sali minerali**, 2/3 dei quali sono costituiti da **acido silicico** (per il 10% sotto forma di silicati idrosolubili)²⁹⁹. Tra i costituenti minerali spicca inoltre il **potassio** (3-5%); gli altri minerali presenti sono: calcio (1-2%), magnesio (0.1-0.3%), fosforo (0.4%), azoto (0.6%), zolfo (0.6%), sodio (0.01-0.02%), tracce di zinco e manganese.

Sono presenti inoltre **flavonoidi**, tra i quali quercetina, isoquercitrina, mono- e diglucosidi del kaempferolo (tra cui l'equisetina) e della quercetina; **saponine** (equisetonoside); **acidi organici** (a. malico, a. ossalico, a. citrico, a. aconitico); tracce di **alcaloidi**, tra cui nicotina, palustrina e 3-metossipiridina; **acidi polienici ed acidi dicarbossilici rari** (p.e., acido equisetolico)³⁰⁰; **fitosteroli**, fra i quali β-sitosterolo (60.0%), campesterolo (32.9%), isofucosterolo (5.9%)³⁰¹; due differenti **ferrodossine**³⁰²; tannini.

Come specie officinale viene riconosciuto l'*Equisetum arvense L.*; è frequente tuttavia anche l'uso terapeutico dell'Equiseto maggiore (*Equisetum maximum* o *Equisetum telmateia*), che possiede le stesse proprietà della specie officinale.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti in letteratura per l'Equiseto sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* Italiana l'Equiseto è solitamente usato come diuretico, come emostatico e, analogamente ad altre droghe contenenti silicati, come coadiuvante nel trattamento della tubercolosi.

Nella *medicina popolare* Brasiliana si riconoscono all'Equiseto proprietà diuretiche ed emostatiche; il succo fresco ed il decotto sono prescritti nelle emorragie interne, nelle affezioni dei reni e della vescica e nelle febbri puerperali, mentre all'esterno si impiegano per curare le ferite e le ulcere.

²⁹⁹ Piekos R, Paslawska S, Grinczelis W. Studies on the optimum conditions of extraction of silicon species from plants with water. III. On the stability of silicon species in extracts from *Equisetum arvense* herb. *Planta Medica* 1976; 29: 351-6.

³⁰⁰ Franck Bakke IL, Kringstad R, Nordal A. Water-soluble acids from *Equisetum arvense L.* *Acta Pharmaceutica Suecica* 1978; 15: 141-7.

³⁰¹ "The sterol fraction of *Equisetum arvense L.* contains, essentially, the following sterols: β-sitosterol (60.0%), campesterol (32.9%), isofucosterol (5.9%) and cholesterol (trace amounts)" (D'Agostino M, Dini A, Pizza C, Senatore F, Aquino R. Sterols from *Equisetum arvense*. *Bollettino della Società Italiana di Biologia Sperimentale* 1984; 60: 2241-5).

³⁰² "Amino acid sequences of two ferredoxins isolated from *Equisetum arvense* were determined by conventional procedures. Ferredoxins I and II of *E. arvense* had 95 and 93 residues, respectively, and nearly identical sequences each with only one amino acid difference from ferredoxins I and II of *E. telmateia* (1)... Comparing green plant ferredoxins, it was estimated that this gene duplication occurred about 250 million years ago. Some comments on the unique amino acid substitutions in horsetail ferredoxins are also presented" (Hase T, Wada K, Matsubara H. Horsetail (*Equisetum arvense*) ferredoxins I and II Amino acid sequences and gene duplication. *Journal of Biochemistry* 1977; 82: 277-86).

Nella medicina tradizionale Europea l'*Equisetum arvense* è utilizzato come diuretico, emostatico, remineralizzante, ed è prescritto nelle cistiti, nelle coliche nefritiche, nella “renella”, nei reumatismi articolari e nella gotta, etc³⁰³.

Apporto di silicio. I principali impieghi in terapia dell’Equiseto si basano sull’apporto di silicio e sulle proprietà biologiche di questo elemento, che è presente in natura sotto forma di ossido di silicio e di acidi silicici corrispondenti.

Il corpo umano contiene 8-10 g di silicio, cioè una quantità superiore a quella del ferro. Gli organi più ricchi sono il timo, le ghiandole surrenali, il pancreas, la milza, i polmoni, lo smalto dei denti e le ossa.

La pelle e gli annessi cutanei (unghie, capelli, peli) sono noti da molto tempo per avere un elevato contenuto di silicio, al pari di tutti i tessuti di origine ectodermica.

Per l'uomo la principale fonte di silicio è rappresentata dall'alimentazione: l'acqua, i legumi, la frutta, i cereali, i tessuti animali sono i cibi più comuni capaci di garantire una apporto adeguato. Tuttavia l'alimentazione corrente può risultare carente di silicio a seguito di molti fattori.

Nelle regioni geografiche con terreno calcareo, ad esempio, l'acqua ha una concentrazione di silicio molto bassa; inoltre, il largo uso di cibi raffinati come il pane bianco, i cereali decorticati e la frutta sbucciata determina una minore introduzione di silicio perché questo elemento si trova, in prevalenza, nelle parti esterne dei vegetali; i tessuti interni ne sono molto più poveri.

Una carenza di silicio può contribuire alla rarefazione della trama ossea; negli stati di demineralizzazione ossea la perdita di silicio è proporzionalmente più significativa di quella che si verifica per altri minerali come il calcio e il fosforo.

Inoltre, la presenza del silicio è fondamentale per un normale trofismo del tessuto connettivo e, in particolare, della parete arteriosa e venosa.

E' dimostrato infatti che una carenza di silicio provoca una maggiore permeabilità dell'intima alle molecole lipidiche del plasma, che possono attraversarla e depositarsi, innescando la formazione dell'ateroma. E' possibile quindi che una carenza di silicio possa anche contribuire al progredire della malattia aterosclerotica³⁰⁴.

Attività diuretica. “E’ indicato come diuretico nelle infiammazioni della pelvi renale e batteriurie, in quanto aumenta l’irrigazione delle vie urinarie escretive. La droga determina una tipica diuresi d’acqua, senza modificazioni dell’equilibrio degli elettroliti (Wichtl, 1993; pag. 188-190)”.

“L’azione diuretica” – che è stata riconfermata più recentemente anche per altre specie del genere *Equisetum*³⁰⁵ – “viene attribuita da alcuni AA all’acido silicico contenuto nella droga, ciò che venne però messo in dubbio da altri AA, fra i quali... [il] Kreitmair... [il quale ritiene] che responsabile dell’azione diuretica dell’Equiseto, sia una sostanza organica... Per quanto riguarda la natura della sostanza organica cui si riferisce il

³⁰³ Pedretti M. Direttore della Scuola di Fitoterapia e Aromaterapia del Centro Internazionale degli Studi della Nuova Medicina di Bologna. L’Equiseto: chimica, farmacologia, terapeutica. Erboristeria Domani 1986; Settembre, pag. 39-55.

³⁰⁴ Pedretti M. Direttore della Scuola di Fitoterapia e Aromaterapia del Centro Internazionale degli Studi della Nuova Medicina di Bologna. L’Equiseto. Chimica, farmacologia, terapeutica. In: Erboristeria Domani, 1986, pag 39-55.

³⁰⁵ Lemus I, Garcia R, Erazo S, Pena R, Parada M, Fuenzalida M. Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacological and Toxicological Chemistry, Universidad de Chile, Santiago. Diuretic activity of an *Equisetum bogotense* tea (Platero herb): evaluation in healthy volunteers. Journal of Ethnopharmacology 1996; 54: 55-8.

Kreitmair, si potrebbe formulare l'ipotesi che essa sia rappresentata dalla equisetonina, saponina contenuta nell' Equiseto" (Benigni, 1963; pag. 333-338).

L'azione diuretica è stata osservata recentemente anche per altri generi di *Equisetum*, quali l'*Equisetum fluviale*, l'*E. hiemale* var. *affine*, l'*E. giganteum* e l'*E. myriochaetum*, per alcuni dei quali è stata osservata una attività comparabile alla idrochlorotiazide³⁰⁶.

Inoltre, al contrario di quanto affermato dal Wichtl, altri AA hanno osservato anche una iponatriemia ed una ipopotassiemia a seguito di somministrazione ripetuta di *Equisetum telmateia*³⁰⁷.

Recentemente AA spagnoli hanno condotto uno screening per valutare il potenziale terapeutico dell'Equiseto e di altri fitocomplessi - *Verbena officinalis*, *Lithospermum officinale*, *Taraxacum officinale*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Arctium lappa* e *Silene saxifraga* – nel trattamento dell'urolitiasi.

Il monitoraggio dei principali fattori di rischio di urolitiasi (calciuria, citraturia, fosfaturia, pH urinario e diuresi) ha mostrato un benefico effetto di molti dei fitocomplessi, che può essere riferito sia ad una blanda azione disinettante, sia all'azione delle saponine. Sebbene siano disponibili farmaci relativamente sicuri per il trattamento delle urolitiasi, il concomitante uso di un fitocomplesso può essere preso in considerazione per facilitare l'azione del farmaco o per migliorare la "compliance" del paziente³⁰⁸.

Interazioni con il colesterolo dietetico. Recentemente è stata descritta una "curiosa" interazione fra Equiseto e dieta ricca di colesterolo. In ratti alimentati con dieta ipercolesterolemica, l'aggiunta di Equiseto alla concentrazione dello 0,4% e 4% w/w ha determinato la comparsa di una dermatite irritativa del collo e del tronco nel 20-65% degli animali. La dermatite era reversibile se si ritornava alla dieta normale.

³⁰⁶ "Chloroform extracts of *Equisetum fluviatile*, *E. hiemale* var. *affine*, *E. giganteum* and *E. myriochaetum* were studied to determine diuretic activity in CD1 strain mice using hydrochlorothiazide, spironolactone and furosemide as standard drugs for comparison. It was found that **the most active plant was *E. hiemale* var. *affine*, followed by *E. fluviatile*, *E. giganteum* and *E. myriochaetum*, producing an effect similar to that of hydrochlorothiazide** in relation to the excretion of sodium, potassium and chloride" (Perez Gutierrez RM, Laguna GY, Walkowski A. Diuretic activity of Mexican equisetum. *Journal of Ethnopharmacology* 1985; 14: 269-72).

³⁰⁷ Severe hyponatremia and hypopotassemia induced by the consumption of *Equisetum telmateia*. Miro O, Pedrol E, Nogue S, Cardellach F. *Medicina Clinica* 1996; 106: 639.

³⁰⁸ "The effects of seven plants with suspected application to prevent and treat stone kidney formation (*Verbena officinalis*, *Lithospermum officinale*, *Taraxacum officinale*, *Equisetum arvense*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Arctium lappa* and *Silene saxifraga*) have been studied using female Wistar rats. Variations of the main urolithiasis risk factors (citraturia, calciuria, phosphaturia, pH and diuresis) have been evaluated. It can be concluded that **beneficial effects caused by these herb infusions on urolithiasis can be attributed to some disinfectant action, and tentatively to the presence of saponins**. Specifically, some solvent action can be postulated with respect to uric stones or heterogeneous uric nucleus, due to the basifying capacity of some herb infusions. Nevertheless, for all the mentioned beneficial effects, more effective and equally innocuous substances are well known" (Grases F, Melero G, Costa-Bauza A, Prieto R, March J G. Department of Chemistry, University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain. *Urolithiasis and phytotherapy. International Urology and Nephrology* 1994; 26: 507-11).

Gli AA non traggono conclusioni sul tipo di interazione fra colesterolo dietetico ed Equiseto, ma ciò nonostante sconsigliano l'assunzione del fitocomplesso nelle persone con dieta ricca di colesterolo³⁰⁹.

³⁰⁹ “The effects of dietary field horsetail (*Equisetum arvense L.*) powder on lipid components were studied in rats fed a 20% casein diet with or without cholesterol (0.5% cholesterol and 0.15% sodium cholate) for 14 days. The ingestion of 0.4% or 4% *Equisetum arvense L.* powder did not influence food intake or growth. However, **a cholesterol diet with *Equisetum arvense L.* at 4% caused dermatitis at the neck, head and back in about 20-65% of the rats. This dermatitis was reversed when the diet was changed to commercial pellets.** There were no apparent effects on serum or liver lipids in the rats fed *Equisetum arvense L.* irrespective of dietary cholesterol... These results suggest that the ingestion of large amounts of *Equisetum arvense L.* as cooking material is not recommended for those with a cholesterol-rich diet” (Maeda H, Miyamoto K, Sano T. Faculty of Health and Living Sciences, Naruto University of Education, Japan. Occurrence of dermatitis in rats fed a cholesterol diet containing field horsetail (*Equisetum arvense L.*). Journal of Nutritional Science and Vitaminology 1997; 43: 553-63).

ESCOLZIA

NOME BOTANICO:

Eschscholtzia californica Cham.
(Papaveraceae)

PARTI USATE:

Parte aerea fiorita.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Alcaloidi a nucleo isochinolinico: protopina, chelidonina sanguinarina, criptopina, allocryptopina, macarpina.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione ipnoinducente e sedativa. Azione anticefalalgica. Azione spasmolitica intestinale.

IMPIEGO CLINICO:

Insonnia e stati ansiosi. Emicrania.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 220 mg (titolato allo 0.045% in *protopina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 0.1 mg di principi attivi; 3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 0.3 mg/die di *protopina*.

EFFETTI COLLATERALI , CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'*Eschscholtzia californica* contiene **alcaloidi a nucleo isochinolinico**^{310,311}, i più importanti dei quali sono la **protopina**, la **chelidonina**, la **cheleritrina**³¹², la **macarpina**, la **criptopina**, l'**allocryptopina** e la **sanguinarina**³¹³. Altri alcaloidi identificati nella *Eschscholtzia californica* sono la 10-OH-sanguinarina, la 12-OH-chelirubina e la 10-OH-cheliritrina (benzofenantrenine), e la 10-OH-diidrosanguinarina e la 12-OH-diidrochelirubina (diidrobenzofenantrenine)³¹⁴. La pianta contiene inoltre carotenoidi, flavonoidi (rutoside), ed eterosidi cianogenetici.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Eschscholtzia californica* sono:

Attività ipnoinduttiva e ansiolitica. La *Eschscholtzia californica* è utilizzata – da sola o in associazione con altri fitocompleSSI (Passiflora, Valeriana e Melissa) – nel trattamento dell'ansia e per indurre il sonno in pazienti affetti da insomnia³¹⁵.

Il meccanismo di azione della *Eschscholtzia californica* non è stato ancora chiarito. Sperimentalmente, l'Escolzia ha un effetto sedativo sul sistema nervoso centrale ed un effetto rilassante sulla muscolatura liscia di ileo³¹⁶. Composti presenti nell'estratto idroalcolico di *Eschscholtzia californica* inibiscono la degradazione enzimatica e la neosintesi di catecolamine; sia la dopamina β-idrossilasi sia le monoaminoossidasi B, sono

³¹⁰ Gertig H. *Alkaloids of Eschscholtzia californica Cham. 3. Preparative separation of alkaloid fractions obtained from benzene root extract*. Acta Poloniae Pharmaceutica 1965; 22: 271-9.

³¹¹ *Alkaloid content of Eschscholtzia californica*. Dopke W, Fritsch G. *Pharmazie* 1970; 25: 203-4.

³¹² Granger I, Serradeil-le Gal C, Augereau JM, Gleye J. *Laboratoire de Pharmacognosie, Faculte des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse, France. Benzophenanthridine alkaloids isolated from Eschscholtzia californica cell suspension cultures interact with vasopressin (V1) receptors*. Planta Medica 1992; 58: 35-8.

³¹³ Kutchan TM. *Laboratorium fur Molekulare Biologie, Universitat Munchen, Germany. Heterologous expression of alkaloid biosynthetic genes: a review*. Gene 1996; 179: 73-81.

³¹⁴ Tanahashi T, Zenk MH. *Lehrstuhl fur Pharmazeutische Biologie, Universitat Munchen, West Germany. New hydroxylated benzo[c]phenanthridine alkaloids from Eschscholtzia californica cell suspension cultures*. Journal of Natural Products 1990; 53: 579-86.

³¹⁵ "The herbal drug Phytonoxon N (abbreviated as PN) is indicated in nervousness induced insomnia, agitation and/or anxiety. It is composed of alcoholic drug extracts of the plants Corydalis cava (20%) and **Eschscholtzia californica** (80%). Both plants are rich in isoquinoline alkaloids derived from tyrosine metabolism. **Recent research shows that they may influence the neurotransmitter metabolism**" (Schafer HL, Schafer H, Schneider W, Elstner EF. *Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Germany. Sedative action of extract combinations of Eschscholtzia californica and Corydalis cava*. Arzneimittel-Forschung Drug Research 1995; 45: 124-6).

³¹⁶ "Pharmacological activities of *Eschscholtzia californica* Cham. are not yet well known. The aim of this work is to verify the pharmacological properties and to get a first identification of the active principles" (Vincieri FF, Celli S, Mulinacci N, Speroni E. *Pharmaceutical Sciences Department, Firenze, Italy. An approach to the study of the biological activity of Eschscholtzia californica Cham*. Pharmacol Res Comm 1988; 20 (Suppl 5): 41-4).

inibite dall'estratto di *Eschscholtzia californica*³¹⁷, e questo potrebbe spiegare parte dell'attività sedativa ed ipnotica del fitoterapico.

Inoltre, è noto che le encefaline – neuromodulatori polipeptidici coinvolti nella regolazione dell'umore e della nocicezione – sono inattivate per perossidazione e dimerizzazione. E' stato dimostrato che l'Escolzia inibisce questo tipo di inattivazione, e pertanto prolunga l'attività delle encefaline. E' possibile che una parte dell'azione della *Eschscholtzia californica* sul sistema nervoso centrale sia dovuta a questo meccanismo di azione³¹⁸.

L'analogia esistente tra gli alcaloidi dell'*Eschscholtzia californica* e quelli del *Papaverum somniferum* ha fatto anche pensare ad un parallelismo di azione tra i due gruppi di principi attivi. Infatti, alcuni AA infatti sostengono che gli alcaloidi isochinolinici agiscano sul sistema nervoso centrale inducendo il sonno, e alla periferia diminuendo anche il tono della muscolatura liscia e, in particolare, di quella intestinale. Per questo, l'Escolzia è considerata generalmente un fitocomplesso ad azione sedativa, analgesica ed antispastica, ma al contrario degli alcaloidi del papavero, quelli dell'*Eschscholtzia californica* sembrano non indurre assuefazione e dipendenza. Nel complesso, pertanto, l'effetto dell'Escolzia è di tipo riequilibratore generale, sedativo e non narcotico.

Inoltre, la pianta può essere impiegata nelle affezioni caratterizzate da spasmo dei muscoli lisci, in alcune forme asmatiche, negli spasmi dolorosi del tubo gastroenterico e, in particolare, in alcune forme di colon irritabile, colite spastica e alterazione della funzionalità gastrointestinale e dell'alvo di origine psicosomatica.

Attività anticefalalgica. Tradizionalmente, l'*Eschscholtzia californica* è utilizzata nel trattamento di alcune forme di cefalea. Poiché le encefaline sono coinvolte nella conduzione e nella elaborazione delle sensazioni dolorose provenienti dalle terminazioni nocicettive periferiche, una sostanza che rallenti l'inattivazione e prolunghi l'attività delle encefaline ha buone probabilità di agire come analgesico. A questo meccanismo di azione è da riferire l'attività dell'*Eschscholtzia californica* nelle cefalee vasomotorie. E' inoltre opportuno sottolineare che, avendo la cefalea vasomotoria una patogenesi multifattoriale e – sicuramente – una componente ansiosa, l'attività ansiolitica può contribuire all'efficacia terapeutica dell'Escolzia.

³¹⁷ "Aqueous-alcoholic extracts from *Eschscholtzia californica* inhibit the enzymatic degradation of catecholamines as well as the synthesis of adrenaline... **Dopamine β-hydroxylase and monoamine oxidase (MAO-B) are especially inhibited by Eschscholtzia extracts.** Diamine oxidases are inhibited to a similar extent" (Kleber E, Schneider W, Schafer HL, Elstner EF. Organon International BV, Oberschleissheim, Germany. Modulation of key reactions of the catecholamine metabolism by extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*. Arzneimittel-Forschung Drug Research 1995; 45: 127-31).

³¹⁸ "The endogenous pentapeptides, met-enkephalin and leuenkephalin, similar to their parent structures, β-endorphin or dynorphin, bind to opioid receptors of the nociceptive system thus provoking analgesic responses. Peroxidases and phenolases (tyrosinase, catecholase) were shown to dimerize these pentapeptides thus possibly modulating their activity and/or lifetime... **The results of the study show that the peroxidase-catalyzed dimerization via the tyr-residues is especially inhibited by the *C. cava* and *Eschscholtzia californica* (Papaveraceae) extract.** The tyrosinase-catalyzed reaction yields five different products A-E, according to their HPLC-retention times. Consisting of the 4:1 (v/v) combination of the extracts from *E. californica* and *C. cava*, Phytonoxon N (abbreviated as PN) stimulates the formation of minor products A, B and E, whereas the formation of the major products C and D is inhibited. Only products C and D exhibit properties similar to the peroxidase-derived dimer. Product A is likely to be identical to DOPA-enkephalin" (Reimeier C, Schneider I, Schneider W, Schafer HL, Elstner EF. Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Darmstadt, Germany. Effects of ethanolic extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava* on dimerization and oxidation of enkephalins. Arzneimittel-Forschung Drug Research 1995; 45: 132-6).

Altre attività. La sanguinarina – uno dei principali alcaloidi presenti nella *Eschscholtzia californica* – possiede anche attività antibatterica³¹⁹, citotossica e antiinfiammatoria e, per la sua attività sulla placca batterica, è comunemente utilizzata in dentifrici e colluttori. La sanguinarina ha anche attività inotropa positiva ed inibisce molti enzimi (ATPasi, diamina ossidasi, aminotransferasi)³²⁰.

Tollerabilità. L’Escolzia risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali, tanto che viene spesso prescritta, sia sotto forma di preparato fitoterapico che di specialità medicinale, nelle turbe del sonno dell’infanzia³²¹. Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l’allattamento, tuttavia alcuni AA. riferiscono per alcuni componenti della droga un’azione rilasciante sull’utero isolato di cavia³²²: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità.

³¹⁹ “Plant defense against microbial pathogens and herbivores relies heavily on the induction of defense proteins and low molecular weight antibiotics... The induction of specific enzymes in the benzo[c]phenanthridine alkaloid pathway leading to the antimicrobial sanguinarine was induced to a qualitatively and quantitatively similar extent by fungal elicitor, methyl jasmonate, and its linolenic acid-derived precursor 12-oxophytodienoic acid. It is herein proposed that a second oxylipid cascade may exist in plants starting from linoleic acid via 15,16-dihydro-12-oxophytodienoic acid to 9,10-dihydrojasmonate. Experiments with synthetic trihomojasmonate demonstrated that β -oxidation is not a prerequisite for biological activity and that 12-oxophytodienoic acid and derivatives are most likely fully active as signal transducers. Octadecanoic acid-derived compounds are essential elements in modulating the synthesis of antibiotic compounds and are thus integral to plant defense” (Blechert S, Brodschelm W, Holder S, Kammerer L, Kutchan T M, Mueller MJ, Xia ZQ, Zenk MH. Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie, Universität München, Germany. The octadecanoic pathway: signal molecules for the regulation of secondary pathways. Proc Nat Acad Sci U.S.A. 1995; 92: 4099-105).

³²⁰ Harborne JB, Baxter H. *Phytochemical Dictionary*. Taylor & Francis, London, 1993, pag. 219.

³²¹ Vincieri FF, Celli S, Mulinacci N, Speroni E. “An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica*. Pharmacol. Res. Comm., 1988; 20 (Suppl. 5): 41-44.

³²² *Adverse Effects of Herbal drugs*. De Smet PAGM (Ed.), Springer – Verlag, Berlino, 1993, p. 41.

FEGATO DI MERLUZZO

MATERIA PRIMA:

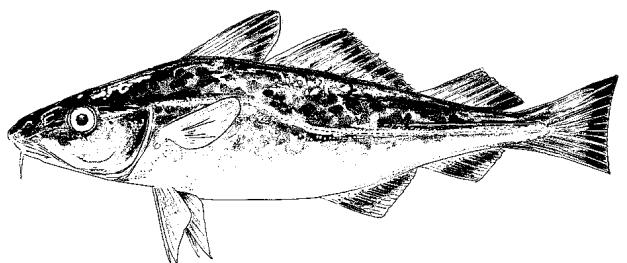
Frazione oleosa estratta dal fegato fresco di merluzzo (*Gadus morrhua L.*)

COMPONENTI PRINCIPALI:

Vitamina A (retinolo). Vitamina D₃ (colecalciferolo). Acidi grassi poliinsaturi, con prevalenza di acido palmitoleico (circa l'81 – 88 % degli acidi grassi totali).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

L'attività dell'olio di fegato di merluzzo è principalmente legata alla presenza delle vitamine A e D. Esercita inoltre un'azione riequilibrante del metabolismo lipidico grazie all'elevata quantità di acidi grassi poliinsaturi.



IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di vitamina A e vitamina D. Rachitismo. Osteoporosi.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato allo 0.3% di *Vitamina A* ed allo 0.03% di *Vitamina D₃*; metodo di determinazione: GC) corrispondente a 120 µg di Vit. A e 1.1 µg di Vit. D₃;

4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 480 µg di *Vitamina A* e di 4.4 µg di *Vitamina D₃*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'olio di fegato di merluzzo contiene **vitamina A** (retinolo); **vitamina D₃** (colecalciferolo) ed **acidi grassi poliinsaturi**, con prevalenza di acido palmitoleico (circa l'81 – 88 % degli acidi grassi totali).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici dell'olio di fegato di merluzzo sono essenzialmente dovute alla presenza delle vitamine liposolubili A e D:

Vitamina D₃. La vitamina D svolge un ruolo essenziale nel metabolismo del calcio. In parte sintetizzata dall'organismo a partire dal 7-deidrocolesterolo in presenza di irradiazione solare (raggi UVA) e in parte assunta con la dieta, la vitamina D₃ è attivata dal fegato a 25-idrossicolecalciferolo e, successivamente, dal rene a 1,25- o 24,25-didiidrossicolecalciferolo. L'enzima renale che opera l'idrossilazione sul carbonio 1 o 24, è in posizione strategica per controllare contemporaneamente la concentrazione di calcio e fosforo nel sangue e la loro eliminazione nelle urine. Fra le altre funzioni, il 1,25-(OH)₂D₃ aumenta l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo³²³, stimola la loro mobilizzazione ossea e ne attiva il riassorbimento tubulare. Questi effetti, elevando la calcemia e la fosforemia, favoriscono, anche con l'intervento dell'ormone paratiroidale, la mineralizzazione della matrice ossea.

Rachitismo, osteoporosi e vitamina D. La carenza di vitamina D nel bambino può determinare rachitismo, mentre nell'adulto causa osteomalacia. Inoltre, poiché l'assorbimento intestinale di calcio è frequentemente ridotto nei soggetti con osteoporosi³²⁴, la vitamina D è entrata a far parte integrante di tutti i protocolli terapeutici di trattamento delle decalcificazioni ossee³²⁵.

³²³ “Besides its classical actions in calcium metabolism, it is clear that the hormonal form of vitamin D has many new functions, which have only been discovered as a result of following the appearance of its receptor. Furthermore, because of the vitamin D-based endocrine system, the use of vitamin D compounds in treating a variety of diseases has been expanded. We now know that **1,25-(OH)₂D₃ not only stimulates the intestine to absorb calcium and phosphorus, the bones to mobilize calcium and phosphorus, and the kidney to cause increased renal reabsorption of calcium, but also directly suppresses the parathyroid hormone and is a developmental hormone necessary for the recruitment of cells for osteoclast formation**, for female reproduction, for development of skin, and for the treatment of certain malignant conditions” (DeLuca HF. Department of Biochemistry, College of Agricultural and Life Sciences, University of Wisconsin-Madison 53706. New concepts of vitamin D functions. Ann NY Acad Sci 1992; 669: 59-68).

³²⁴ “**There is a decline in serum 25 hydroxyvitamin D (25OHD), 1,25 dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D), and calcium absorption with advancing age, which may lead to secondary hyperparathyroidism and bone loss.** Studies show a relationship between serum 25OHD and bone density in older men and women, with an inverse correlation between bone density and parathyroid hormone (PTH). **Vitamin D supplementation in this age group improves calcium absorption, suppresses PTH, and decreases bone loss.** Vitamin D may also reduce the incidence of hip and other nonvertebral fractures, particularly in the frail elderly who are likely to have vitamin D deficiency. **Patients with established vertebral osteoporosis have lower calcium absorption than age-matched control subjects, possibly due to reduced serum 1,25(OH)2D or to relative resistance to the action of vitamin D on the bowel...**” (Francis RM. University of Newcastle upon Tyne, Newcastle Upon Tyne, UK. Is there a differential response to alfacalcidol and vitamin D in the treatment of osteoporosis? Calcif Tissue Int 1997; 60: 111-4).

³²⁵ “Many preventive and treatment strategies are now available for osteoporosis, offering many women the opportunity to forego its many complications. **Exercise with calcium and vitamin D supplements is**

Infatti, la frazione di calcio assorbito diminuisce progressivamente con l'età, insieme alla concentrazione plasmatica di vitamina D₃³²⁶. A dispetto di una dieta ricca di calorie e principi nutritivi, oltre 25 milioni di adulti negli U.S.A. soffrono di osteoporosi (circa il 10% della popolazione totale), con un costo economico valutabile in 14 miliardi di dollari, oltre al "costo" delle sofferenze del paziente e dei familiari³²⁷. Le indagini epidemiologiche in Europa indicano che circa il 30% delle donne sopra i 55 anni e degli uomini sopra i 60, soffrono di decalcificazione ossea ed hanno una perdita di calcio tale da aumentare sensibilmente il rischio di frattura ossea³²⁸.

Poiché l'assorbimento di calcio duodenale è strettamente controllato dalla vitamina D, oltreché da altre sostanze, un supplemento dietetico di calcio può anche risultare inutile, se non si interviene contemporaneamente sui meccanismi di assorbimento intestinale dello ione. Per questo motivo è sempre consigliabile aggiungere la vitamina D ad un supplemento dietetico di calcio nel paziente con osteoporosi.

Vitamina A. La vitamina A è stata identificata per la prima volta da Elmer, McCollum e Vadis nel 1913 come fattore liposolubile indispensabile per l'accrescimento del topo e del ratto; la struttura chimica della vitamina A è stata definita da P. Karrer nel 1931.

La vitamina A naturale (retinolo) è un alcool insaturo liposolubile presente solo negli organismi animali; nel regno vegetale, infatti, sono presenti solo i precursori di vitamina A, in forma di α- e γ-carotene, ma soprattutto di β-carotene che è il composto con la maggiore attività vitamínica A (1.667.000 UI/g). Una idrolisi enzimatica catalizzata dalla carotenasi trasforma il β-carotene in due molecole di retinolo, mentre l'α- ed il γ-carotene danno luogo ad una sola molecola ed hanno quindi una attività vitamina più bassa (880.000 e 750.000 UI/g, rispettivamente).

In quanto sostanza liposolubile, la vitamina A ha bisogno di sali biliari per essere portata in soluzione ed assorbita dalla mucosa gastrointestinale. Una ridotta produzione biliare o uno svuotamento della colecisti non sincrono con il processo digestivo (discinesie biliari) possono ridurre l'assorbimento di vitamina A. La vitamina A è depositata

recommended for most patients..” (Bowman MA, Spangler JG. Department of Family and Community Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104-4283, USA. Osteoporosis in women. *Prim Care* 1997; 24: 27-36).

³²⁶ “Vitamin D deficiency, which causes osteomalacia, may also be important in the pathogenesis of age-related osteoporosis... Calcium absorption declined with age, but calcium absorption and serum 1α,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) were significantly lower in women living in nursing homes, which probably contributed to the secondary hyperparathyroidism” (Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Bone Metabolism Unit, Creighton University School Of Medicine, Omaha, NE 68131, USA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 790-7).

³²⁷ “Osteoporosis is a disease of bone fragility that afflicts more than 25 million Americans and costs the economy of the United States approximately \$13.8 billion per year. In addition to direct economic costs, osteoporosis frequently costs patients their independence and a decrease in quality of life...” (Packard PT, Heaney RP. Osteoporosis Research Center, Creighton University School of Medicine, Omaha, NE 68131, USA. Medical nutrition therapy for patients with osteoporosis. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 414-7).

³²⁸ “In this paper we report the results on the epidemiology of hip fracture and the preventive efficacy of bone-active drugs in Italy, observed in men and women aged 50 years or over, recruited in the three Italian centres participating in the Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS), namely Parma, Rome, and Siena. The number of fractures observed was 1,437 in a catchment area population of 847,508 individuals, with a total incidence of 169.6/100,000-a female-to-male ratio of 3.5 and a doubling-time of about 5.5 years” (Mazzuoli GF, Gennari C, Passeri M, Acca M, Camporeale A, Pioli G. Istituto di II Clinica Medica, Università La Sapienza, Roma, Italy. Hip fracture in Italy: epidemiology and preventive efficacy of bone-active drugs. *Bone* 1993; 14 (Suppl 1): 81-4).

momentaneamente nel fegato sotto forma di esteri di acidi grassi a lunga catena (in genere, acido palmitico) e poi veicolata all'interno di lipoproteine ai tessuti periferici, dove esercita una importante serie di attività biochimiche essenziali³²⁹.

Innanzitutto, la vitamina A ha attività antiossidante e previene l'ossidazione di macromolecole la cui integrità è critica per la loro regolare funzione (p.e., le lipoproteine LDL). Inoltre, la vitamina A partecipa alla sintesi proteica, alla produzione di ormoni steroidei, alla stabilità delle membrane dei mitocondri e dei lisosomi, alla funzione visiva; riduce l'attività dell'enzima collagenasi, particolarmente attivo nella fase senile della vita e causa di alterazioni cutanee di varia natura; ha un ruolo importante nel riconoscimento cellula-cellula e quindi nel controllo della proliferazione cellulare, etc.

La carenza di vitamina A nell'uomo è generalmente dovuta a malnutrizione o, più frequentemente, ad una dieta sbilanciata e quantitativamente povera di alcuni principi nutritivi, come può accadere spesso nel bambino e nell'anziano per una scelta ed una conservazione non accurate del cibo. Una carenza di vitamina A è osservabile in corso di epatopatie (per ridotta produzione di sali biliari) o per una alterazione genetica nel metabolismo delle lipoproteine.

Vitamina A e cute. Una ipovitaminosi A è ritenuta un fattore patogenetico importante nello sviluppo di molte dermopatie. Più di altri tessuti, la cute è esposta a numerosi agenti fisici e chimici – come i raggi ultravioletti -, che provocano uno stress ossidativo ed effetti collaterali a breve ed a lungo termine, come eritema, edema, ispessimento cutaneo, formazione di rughe ed una aumentata incidenza di lesioni cancerose o precancerose. Tuttavia l'accellerato invecchiamento cutaneo è solo una delle conseguenze dell'esposizione ai raggi UV; altre conseguenze sono rappresentate da dermatiti, processi autoimmunitari, disordini della cheratinizzazione e vasculite. La vitamina A ha un effetto protettivo nei confronti di molti disturbi cutanei provocati dai raggi UV (come la fotoemolisi eritocitaria, l'eritema solare, il fotoinvecchiamento e la photocancerogenesi).

Vitamina A e funzione visiva. La vitamina A ha un ruolo importante nella funzionalità dell'organo visivo. Una carenza di vitamina A può determinare una diminuzione della percezione della luce da parte dei bastoncelli, che – in condizioni di scarsa visibilità (luce crepuscolare) – si traduce in un indebolimento dell'acuità visiva (“emeralopia”). Questo fenomeno è da porsi in relazione al fatto che i bastoncelli della retina di tutti i vertebrati, utilizzano una proteina fotosensibile (opsina) con una struttura chimica molto simile a quella del retinolo. Una carenza più grave e prolungata nel tempo di vitamina A può accellerare un processo di cheratinizzazione degli epitelii oculari (xerofthalmia).

³²⁹ “Within the past few years, much has been learned about the metabolism and actions of vitamin A and the carotenoids. This article reviews the biochemical and cellular events in retinoid metabolism that lead to production of retinoic acid, an active metabolite of vitamin A. **Retinoic acid functions in a hormone-like manner to regulate the expression of a number of genes.** β carotene is now under study as an anticancer agent and for its possible beneficial effects in a number of chronic diseases. **Current recommendations for carotene intake exceed the usual daily intake nearly fourfold**” (Ross AC, Ternus ME. Department of Biochemistry, Medical College of Pennsylvania, Philadelphia 19129. Vitamin A as a hormone: recent advances in understanding the actions of retinol, retinoic acid, and β carotene. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 1285-90).

FIENO GRECO

NOME BOTANICO:

Trigonella foenum-graecum L.
(Leguminosae)

PARTI USATE:

Semi.

COMPONENTI PRINCIPALI:

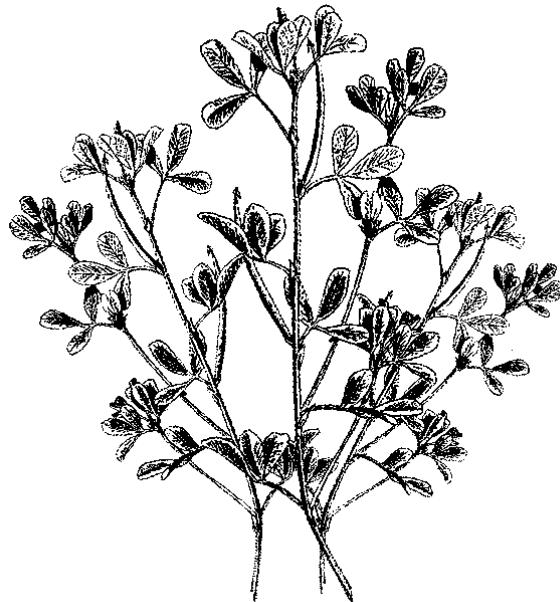
Mucillagini; proteine; trigonellina; saponine steroidiche; lecitine; vitamine; sali minerali.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività tonica, ricostituente ed ergogenica.
Azione ipoglicemizzante ed ipolipemizzante.

IMPIEGO CLINICO:

Integratore dietetico ricostituente e remineralizzante. Attività sportiva.
Alterazioni del metabolismo del glucosio.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 291 mg (titolato allo 0.45% in *trigonellina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 1.3 mg di principio attivo;
6 opercoli al di, pari ad una posologia di 7.8 mg/die di *trigonellina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I semi di Fieno greco contengono **mucillagini** (25-30%), costituite principalmente da un galattomannano che libera, per idrolisi completa, galattosio e mannosio, oltre ad una modesta percentuale di xilosio; **proteine** (27-30%) di elevato valore biologico e con una composizione aminoacidica caratterizzata da un ottimale rapporto lisina/arginina (0.66), similmente alle proteine della soia (0.85); **trigonellina**, N-metil-betaina dell'acido nicotinico; acido ncotinico; **saponine steroidiche**: diosgenina, yamogenina, gitogenina, fenugrecina (estere peptidico della disosgenina)³³⁰; una **frazione lipidica** (8-10%) costituita principalmente da trigliceridi, lecitina (ca. 25% della frazione lipidica), fitosteroli, vitamine liposolubili; **trigoneosidi** (saponine furostaniche)³³¹; **trigofenosidi** (glucosidi furostanici); **cumarine** (cumarina, scopoletolo); **colina** e **vitamine del gruppo B**; una **frazione minerale** (ca. 4%) ricca in ferro, manganese e fosforo, quest'ultimo contenuto anche come fosforo organico sotto forma di lecitine e di inositol-esafosfato. Sono infine presenti tracce di **olio essenziale** (0.0014%) costituito prevalentemente da anetolo (ca. 70-80%).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per la *Trigonella foenum-graecum* sono:

Attività tonica e ricostituente. Il Fieno greco è stato utilizzato per secoli nella medicina popolare come tonico e ricostituente, indicato negli stati di debolezza e di astenia, nelle magrezze eccessive e nei casi di mancanza di appetito, nelle convalescenze, nelle anemie, nel rachitismo. La pianta ha un valore nutritivo decisamente elevato, soprattutto in termini di principi nutritivi essenziali, e questo aspetto sicuramente contribuisce alle sue proprietà ricostituenti.

Recenti studi di farmacologia hanno confermato l'azione tonica e ricostituente dei semi di Trigonella, per il loro contenuto in fosfati, lecitine, proteine di elevato valore biologico. E' stato osservato che il fitocomplexo della droga stimola l'appetito ed aumenta sensibilmente il consumo di cibo nell'animale da esperimento, risultando non in una globale stimolazione all'ingestione di cibo, come accade per alcuni farmaci, ma in una vera e propria azione di rafforzamento della motivazione dell'animale al cibo, non accompagnata da diminuzione dell'attività motoria. Tale effetto sul comportamento alimentare non sembra tanto dovuto ad effetti centrali – se non in minima parte – quanto ad una aumentata percezione del gusto del cibo (palatabilità). Inoltre, mentre si osserva subito un aumento dell'appetito dell'animale dall'inizio del trattamento, si ha parallelamente solo un modesto aumento del peso corporeo, più evidente dopo la seconda settimana, comunque non significativamente elevato rispetto al gruppo di controllo³³².

³³⁰ Hardman R, Jefferies TM. The determination of diosgenin and yamogenin in fenugreek seed by combined column chromatography and infrared spectrometry. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23: 231S-232S.

³³¹ Yoshikawa M, Murakami T, Komatsu H, Murakami N, Yamahara J, Matsuda H. Kyoto Pharmaceutical University, Japan. Medicinal foodstuffs. IV. Fenugreek seed. (1): structures of trigoneosides Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, and IIIb, new furostanol saponins from the seeds of Indian *Trigonella foenum-graecum* L. *Chem Pharm Bull* 1997; 45: 81-7.

³³² "The seeds of fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.) are traditionally assumed to have restorative properties. We have recently shown that a **fenugreek seed extract containing steroid saponins increased food consumption and induced hypocholesterolemia in rats**. This study aims to investigate the specific role of purified steroid saponins in these properties... Our data show that the treatment with steroid saponins significantly increased food intake and the motivation to eat in normal rats, while modifying the

Negli stessi animali – a dispetto dell'aumento del peso corporeo – sono stati osservati un aumento dell'insulinemia plasmatica ed una riduzione del colesterolo e dei trigliceridi³³³. Questi incoraggianti risultati – che confermano l'uso della droga nella medicina popolare – suggeriscono l'impiego della *Trigonella foenum-graecum* nel trattamento di certe forme di anoressia, resistenti ad altri trattamenti farmacologici o psicologici, o anche in associazione ad essi.

Attività sportiva. I semi di Fieno greco rappresentano un alimento dotato di spiccate proprietà anaboliche, stimolanti neuromuscolari, nutrizionali. Proteine di elevato valore biologico, fosforo in forma organica, lecitina, sali minerali e vitamine, costituiscono un'associazione di sostanze che intervengono, con un'azione stimolante, in numerose vie del metabolismo intermedio. La *Trigonella foenum-graecum* viene pertanto utilizzata dagli sportivi per la sua positiva influenza sul metabolismo – determinante un miglioramento della vitalità generale e del tono fisiologico – e per integrare aminoacidi essenziali e sali minerali perduti nel corso di sforzi fisici intensi o prolungati. Il Fieno greco sembra inoltre stimolare, in soggetti che svolgono regolare attività fisica, un sensibile incremento della massa muscolare magra; tale attività, sostenuta da numerose osservazioni empiriche, è comunque ancora da dimostrare. La *Trigonella foenum-graecum* può risultare utile anche per chi pratica sport a livello amatoriale o frequenta le palestre.

Attività ipoglicemizzante. L'uso del Fieno greco come antidiabetico è molto diffuso, specie nella medicina araba e nella medicina indiana, singolarmente o in associazione ad altri fitocomplexi³³⁴.

In una sperimentazione clinica controllata con placebo in pazienti affetti da diabete mellito tipo II (NIDDM), sono stati osservati una riduzione della glicemia ed un miglioramento della tolleranza al glucosio⁴. Anche nel diabete mellito giovanile (tipo I), la somministrazione di *Trigonella foenum-graecum* determina una riduzione del 54% della glicosuria, oltre ad una significativa riduzione del colesterolo LDL e VLDL³³⁵.

circadian rhythm of feeding behavior; it also stabilized the food consumption in diabetic rats, which resulted in a progressive weight gain in these animals, in contrast to untreated diabetic controls. Both in normal and diabetic rats, steroid saponins decreased total plasma cholesterol without any change in triglycerides. In conclusion, the present work... demonstrates that **these saponins enhance food consumption and motivation to eat, and reduce plasma cholesterol levels in rats**" (Petit PR, Sauvaire YD, Hillaire-Buys DM, Leconte OM, Baissac YG, Ponsin GR, Ribes GR. Laboratoire de Pharmacologie, Faculte de Medcine, Universite Montpellier I, France. Steroid saponins from fenugreek seeds: extraction, purification, and pharmacological investigation on feeding behavior and plasma cholesterol. *Steroids* 1995; 60: 674-80).

³³³ “Fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum L.*) are assumed to have restorative and nutritive properties. The present work was designed to investigate the effects of a fenugreek seed extract on feeding behaviour... The results show that **chronic oral administration of the fenugreek extract significantly increases food intake and the motivation to eat... An increase in plasma insulin and a decrease in total cholesterol and very low-density lipoprotein (VLDL)-low-density lipoprotein (LDL) total cholesterol were also observed**. In conclusion, chronic administration of a fenugreek seed extract enhances food consumption and motivation to eat in rats and also induces hyperinsulinemia as well as hypocholesterolemia” (Petit P, Sauvaire Y, Ponsin G, Manteghetti M, Fave A, Ribes G. Laboratoire de Pharmacologie, CNRS URA 599, Faculte de Medcine, Montpellier, France. Effects of a fenugreek seed extract on feeding behaviour in the rat: metabolic-endocrine correlates. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45: 369-74).

³³⁴ Dasgupta DJ, Prashar BS, Kaushal SS. Department of Medicine, Indira Gandhi Medical College, Himachal Pradesh, India. Control of hyperglycaemia and hyperlipidaemia by plant product. *J Ass Physicians India* 1994; 42: 33-5.

³³⁵ “The effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on blood glucose and the serum lipid profile was evaluated in insulin-dependent (Type I) diabetic patients... **The fenugreek diet significantly reduced fasting blood sugar and improved the glucose tolerance test. There was a 54% reduction in 24-h urinary glucose excretion. Serum total cholesterol, LDL and VLDL cholesterol and triglycerides were also significantly**

Studi di farmacologia nell'animale hanno ulteriormente confermato l'attività ipoglicemizzante della *Trigonella foenum-graecum*³³⁶. Molto recentemente è stato identificato uno dei componenti principalmente responsabili dell'attività antidiabetica della droga. Si tratta di un aminoacido, la 4-idrossiisoleucina, che aumenta la produzione di insulina dalle cellule di Langherans in risposta al glucosio. L'effetto è concentrazione-dipendente ed è probabilmente mediato da una aumentata sensibilità dei recettori del pancreas per il glucosio³³⁷. La 4-idrossiisoleucina è sintetizzata nella *Trigonella foenum-graecum* ad opera di una dioxygenasi, che richiede la presenza di Fe²⁺, 2-oxoglutarico, acido ascorbico ed ossigeno, per attivarsi e sintetizzare l'aminoacido³³⁸.

All'attività della 4-idrossiisoleucina potrebbe essere legato anche l'effetto sull'appetito e sul consumo di cibo. Infatti, aumentando la liberazione di insulina in risposta al pasto, la *Trigonella foenum-graecum* potrebbe determinare una iperinsulinemia e, conseguentemente, una ipoglicemia reattiva ed un senso di fame.

Alla globale azione ipoglicemizzante della droga concorrono inoltre la trigonellina, la cumarina, l'acido nicotinico, la nicotinamide. Infine, non deve essere ignorato l'effetto benefico esercitato sul controllo glicemico dalle fibre grezze del seme³³⁹, che rallentano lo

reduced. The HDL cholesterol fraction, however, remained unchanged. These results indicate **the usefulness of fenugreek seeds in the management of diabetes**" (*Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. Eur J Clin Nutr 1990; 44: 301-6.*)

³³⁶ "Trigonella foenum graecum (Fenugreek) was administered at 2 and 8 g/kg dose orally to normal and alloxan induced diabetic rats. It produced a significant fall (P < 0.05) in blood glucose both in the normal as well as diabetic rats and the hypoglycemic effect was dose related" (*Khosla P, Gupta DD, Nagpal RK. Department of Pharmacology, Pt. B. D. Sharma Medical College, Rohtak. Effect of Trigonella foenum graecum (Fenugreek) on blood glucose in normal and diabetic rats. Indian J Physiol Pharmacol 1995; 39: 173-4.*)

³³⁷ "We report the characterization of a new insulinotropic compound, 4-hydroxyisoleucine. This amino acid has been extracted and purified from fenugreek seeds, which are known in traditional medicine for their antidiabetic properties. **4-Hydroxyisoleucine increases glucose-induced insulin release...** The stimulating effect of 4-hydroxyisoleucine was strictly glucose dependent; indeed, ineffective at low (3 mmol/l) or basal (5 mmol/l) glucose concentrations, the amino acid potentiated the insulin secretion induced by supranormal (6.6-16.7 mmol/l) concentrations of glucose. In addition, in the isolated perfused rat pancreas, we could show 1) that the pattern of insulin secretion induced by 4-hydroxyisoleucine was biphasic, 2) that this effect occurred in the absence of any change in pancreatic α - and δ -cell activity, and 3) that the more glucose concentration was increased, the more insulin response was amplified. Moreover, 4-hydroxyisoleucine did not interact with other agonists of insulin secretion (leucine, arginine, tolbutamide, glyceraldehyde). Therefore, **we conclude that 4-hydroxyisoleucine insulinotropic activity might, at least in part, account for fenugreek seeds' antidiabetic properties. This secretagogue may be considered as a novel drug with potential interest for the treatment of NIDDM**" (*Sauvaire Y, Petit P, Broca C, Manteghetti M, Baissac Y, Fernandez-Alvarez J, Gross R, Roye M, Leconte A, Gomis R, Ribes G. 4-Hydroxyisoleucine: a novel amino acid potentiator of insulin secretion. Laboratoire de Recherche sur les Substances Naturelles Végétales, Université Montpellier II, France. Diabetes 1998; 47: 206-10.*)

³³⁸ *Haefele C, Bonfils C, Sauvaire Y. Laboratoire de Recherche sur les Substances Naturelles Végétales, UPR ES 1677, CP 024, Université Montpellier II, France. Characterization of a dioxygenase from Trigonella foenum-graecum involved in 4-hydroxyisoleucine biosynthesis. Phytochemistry 1997; 44: 563-6.*

³³⁹ "Studies done on dietary fiber (DF) over the past five years are presented in this Review. The involvement of dietary fiber in the control of plasma glucose and lipid levels is now established. Two dietary fiber sources (soybean and fenugreek) were studied in our laboratory and are discussed herein. **These sources were found to be potentially beneficial in the reduction of plasma glucose in non-insulin dependent diabetes mellitus subjects.** They are shown to be acceptable by human subjects and are easy to use either in a mixture of milk products and in cooking. The mechanism by which dietary fiber alters the nutrient absorption is also discussed. The effect of DF on gastric emptying, transit time, adsorption and glucose transport may contribute to reducing plasma glucose and lipid levels. DF was found to be effective in controlling blood glucose and lipid levels of pregnant diabetic women. Dietary fiber may also be potentially beneficial in the reduction of exogenous insulin

svuotamento gastrico e riducono l'assorbimento intestinale di glucosio³⁴⁰. Questo sembra confermato dall'osservazione che la testa e l'endosperma dei semi di *Trigonella foenum-graecum* – più ricchi di fibre – sono anche le parti della pianta che hanno la maggiore attività antidiabetica³⁴¹.

L'aggiunta di *Trigonella foenum-graecum* per il 2% alla dieta, riduce la quantità di saccarasi presente nell'intestino di ratto. E' quindi possibile che una ridotta digestione di carboidrati ed un minor assorbimento di glucosio, possano contribuire alla attività ipoglicemizzante della pianta³⁴².

Attività ipolipemizzante. I semi di Fieno greco agiscono anche sul metabolismo lipidico. In una sperimentazione clinica controllata con placebo, la *Trigonella foenum-graecum* – alla posologia di 2.5 g x 2/die per 3 mesi – ha determinato una significativa riduzione del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici, in soggetti con iperlipidemia e cardiopatia ischemica. Non sono stati registrati effetti sul colesterolo HDL³⁴³. I componenti responsabili dell'attività ipocolesterolemizzante della *Trigonella foenum-graecum*, presenti nell'estratto etanolico della pianta, agirebbero impedendo il riassorbimento dell'acido taurocolico e desossicolico e, quindi, riducendo l'assorbimento del colesterolo dietetico. Infatti, la somministrazione dell'estratto etanolico di *Trigonella foenum-graecum*

requirements in these subjects" (*Madar Z, Thorne R. Dietary fiber. Progress in Food and Nutrition Science 1987; 11: 153-74*).

³⁴⁰ "Two sources of dietary fibre were discussed in this presentation: soybean and fenugreek... **Addition of powdered fenugreek to an oral glucose tolerance test significantly reduced the subsequent postprandial blood glucose level in diabetic rats.** Inclusion of fenugreek to the meal tolerance test given to NIDDM also decreased the postprandial blood glucose levels. **Fenugreek was found to reduce the rate of gastric emptying and to inhibit glucose transport, indicating the blood modulating effect of fenugreek to be due mainly to delayed gastric emptying with direct interference with intestinal glucose absorption.** Soybean and fenugreek dietary fibres reveal a potential benefit for the control of glucose metabolism in diabetes with additional advantages resulting from their ease in usage either in a mixture of water or milk products or in cooking" (*Madar Z. New sources of dietary fibre. Int J Obesity 1987; 11 (Suppl 1): 57-65*).

³⁴¹ "We have previously shown that the antidiabetic property of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum L.*) is associated with the defatted seed material which is rich in fibers, saponins, and proteins... **Our results show that the antidiabetic properties of fenugreek seeds are contained in the testa and endosperm**" (*Ribes G, Sauvage Y, Da Costa C, Baccou JC, Loubatieres-Mariani MM. Antidiabetic effects of subfractions from fenugreek seeds in diabetic dogs. Proc Soc Exptl Biol Med 1986; 182: 159-66*).

³⁴² "A few common spices or their active principles, were examined for their possible influence on digestive enzymes of intestinal mucosa in experimental rat... **Dietary fenugreek (2%)... brought about decreases in the levels of phosphatases and sucrase**" (*Patel K, Srinivasan K. Department of Biochemistry & Nutrition, Central Food Technological Research Institute, Mysore, India. Influence of dietary spices or their active principles on digestive enzymes of small intestinal mucosa in rats. Int J Food Sci Nutr 1996; 47: 55-9*).

³⁴³ "In a placebo-controlled study the effect of ginger and fenugreek was examined on blood lipids, blood sugar, platelet aggregation, fibrinogen and fibrinolytic activity... Fenugreek given in a dose of 2.5 g twice daily for 3 months to healthy individuals did not affect the blood lipids and blood sugar (fasting and post prandial). However, **administered in the same daily dose for the same duration to CAD patients also with NIDDM, fenugreek decreased significantly the blood lipids (total cholesterol and triglycerides) without affecting the HDL-c. When administered in the same daily dose to NIDDM (non-CAD) patients (mild cases), fenugreek reduced significantly the blood sugar (fasting and post prandial). In severe NIDDM cases, blood sugar (both fasting and post prandial) was only slightly reduced**" (*Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Department of Medicine, R.N.T. Medical College, Udaipur, India. Effect of ginger (*Zingiber officinale Rosc.*) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum L.*) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 1997; 56: 379-84*).

determina una riduzione del colesterolo totale, variabile fra il 18 ed il 26%³⁴⁴.

Secondo tali AA, i composti responsabili dell'attività ipocolesterolemizzante sono alcune sapogenine - diosgenina, gitogenina, smilagenina – prodotte durante il transito intestinale per idrolisi delle saponine steroidee³⁴⁵.

Un ruolo nell'effetto ipocolesterolemizzante della droga viene poi attribuito alle proteine del seme, caratterizzate da un rapporto *lisina/arginina* estremamente favorevole (0.66). Il rapporto *lisina/arginina* rappresenta infatti un indice per valutare gli effetti di una proteina sul tasso di colesterolo³⁴⁶. Anche se i meccanismi di tale effetto sono ancora oggetto di studio è infatti noto che in animali tenuti a dieta ricca di grassi saturi e colesterolo la somministrazione di proteine con rapporto *Lys/Arg <1* (come le proteine di soia, *Lys/Arg = 0.85*) previene l'aumento della colesterolemia, mentre tale effetto non si verifica con le proteine caratterizzate da un rapporto *Lys/Arg >1* (come le proteine del latte o quelle animali in genere), che svolgono invece attività pro-colesterolemica.

³⁴⁴ "The hypocholesterolaemic properties of an ethanol extract from defatted fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds were investigated... **Experiments *in vitro* employing the everted-sac technique showed that the ethanol extract had the ability to inhibit taurocholate and deoxycholate absorption in a dose-dependent manner...** Reductions in plasma cholesterol levels ranged from 18 to 26% and a tendency for lower concentrations of liver cholesterol was observed. These results indicate that the **ethanol extract from fenugreek seeds contained hypocholesterolaemic components which appear to be saponins that interact with bile salts in the digestive tract**" (Stark A, Madar Z. Department of Biochemistry and Human Nutrition, Faculty of Agriculture, Hebrew University, Rehovot, Israel. *The effect of an ethanol extract derived from fenugreek (Trigonella foenum-graecum) on bile acid absorption and cholesterol levels in rats*. Br J Nutr 1993; 69: 277-87).

³⁴⁵ Sauvaire Y, Ribes G, Baccou JC, Loubatieres-Mariani MM. Laboratoire de Physiologie Végétale, Université Montpellier II, France. Implication of steroid saponins and sapogenins in the hypocholesterolemic effect of fenugreek. *Lipids* 1991; 26: 191-7.

³⁴⁶ Refit, 2°Ed., OEMF, 1996, pag.540.

FINOCCHIO

NOME BOTANICO:

Foeniculum vulgare Mill. var. *dulcis*
(Umbelliferae)

PARTI USATE:

Frutti.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Olio essenziale (ricco in anetolo). Proteine.
Olio grasso. Flavonoidi. Acidi organici.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività carminativa, spasmolitica intestinale ed antimeteorica. Azione galattogena. Azione espettorante.

IMPIEGO CLINICO:

Dispepsie e atonie digestive. Meteorismo e coliche gassose dei bambini. Ipogalattia. Come coadiuvante nel trattamento di bronchiti secretive.

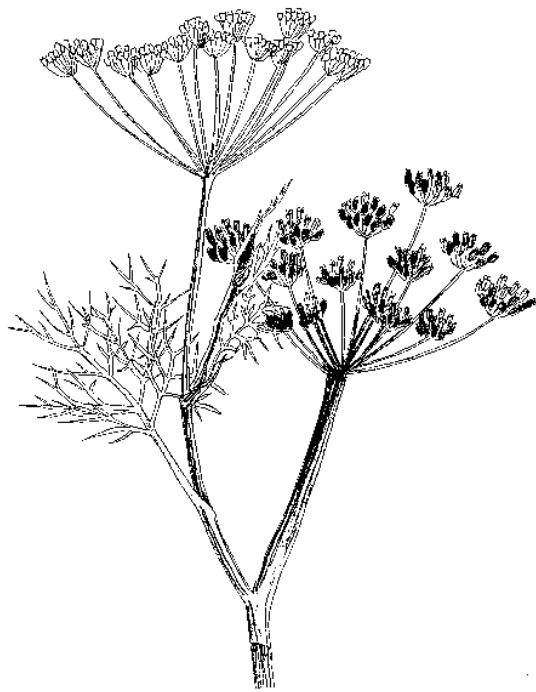
POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato al 2.02% in *olio essenziale*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana) corrispondente a 5 mg di essenza; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 20 mg/die di *olio essenziale*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Al contrario, l'uso dell'essenza pura di Finocchio è sconsigliato nei bambini molto piccoli e nelle donne in gravidanza.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La droga è costituita dai frutti maturi disseccati di Finocchio dolce (comunemente detti "semi") il cui componente principale è rappresentato dall'**olio essenziale**, costituito prevalentemente da **trans-anetolo**³⁴⁷, di sapore dolciastro (50-60% nell'essenza di Finocchio dolce, secondo FU IX); fencone, dal sapore amaro canforato³⁴⁸ ($\leq 1\%$ nell'essenza di Finocchio dolce, secondo FU IX); metilcavicolo; anilsaldeide ed alcuni idrocarburi terpenici, tra cui α -pinene, α -fellandrene, limonene³⁴⁹.

I frutti contengono inoltre **olio grasso**, **proteine**³⁵⁰, **acidi organici**³⁵¹, **flavonoidi** e cumarine. Tra i flavonoidi presenti nel *Foeniculum vulgare*, i più rappresentati solo la querbetina 3-glucuronide, la isoquerbetina, la querbetina 3-arabinoside, il kempferolo 3-glucuronide ed il kaempferolo 3-arabinoside, ed isoramnetina glucoside³⁵².

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il Finocchio sono:

Medicina popolare. Il *Foeniculum vulgare* è utilizzato in medicina popolare come espettore secrematorio, secretolitico ed antisettico, come spasmolitico e carminativo nei disturbi digestivi di grado lieve (utilizzato pertanto spesso in associazione a lassativi, per combattere i lievi spasmi da essi prodotti); utilizzato prevalentemente in pediatria. Per la proprietà dei suoi principi attivi di favorire il microcircolo locale, al finocchio sono inoltre attribuite *proprietà espettatoranti e stimolanti la secrezione lattea, salivare e biliare*. Per questa ragione i frutti di finocchio entrano spesso nella composizione di preparati *galattofori e colagoghi* (Riva, 1995; pag. 154-155).

Attività anticolitica. L'olio essenziale di Finocchio agisce sulla muscolatura liscia dell'intestino, regolarizzando la motilità e riducendo al tempo stesso la produzione intestinale di gas³⁵³. Da solo ed in associazione con altri fitocompleSSI, il *Foeniculum vulgare* trova indicazione nel trattamento dei disturbi gastrointestinali di tipo spastico; in

³⁴⁷ Betts TJ. *Anethole and fenchone in the developing fruits of Foeniculum vulgare Mill. Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1968; 20: 469-72.

³⁴⁸ Recent studies on fennel (*Foeniculum vulgare* M.) 2. The volatile oil of the fruit, herbs and roots of fruit-bearing plants. Trenkle K. *Pharmazie* 1972; 27: 319-24.

³⁴⁹ Studies on the essential oil from *Foeniculum vulgare*. I. Composition of fruit-and root oil. *Planta Medica* 1967; 15: 157-72.

³⁵⁰ Karlsen J, Svendsen AB, Chingova B, Zolotovitch G. Studies on the fruits of *Foeniculum* species and their essential oil. *Planta Medica* 1969; 17: 281-93.

³⁵¹ Recent studies in *Foeniculum vulgare*. Organic acids, especially phenyl carbonic acids. Trenkle K. *Planta Medica* 1971; 20: 289-301.

³⁵² Kunzemann J, Herrmann K. Isolation and identification of flavon(ol)-O-glycosides in caraway (*Carum carvi* L.), fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.), anise (*Pimpinella anisum* L.), and coriander (*Coriandrum sativum* L.), and of flavon-C-glycosides in anise. I. Phenolics of spices. *Zeitschrift fur Lebensmittel-Uuntersuchung und Forschung* 1977; 164: 194-200.

³⁵³ Firenzuoli F. *Fitoterapia*, 2° Edizione. Masson, Milano, 1998, pag. 119.

alcune forme di colite cronica, refrattarie ad altri trattamenti³⁵⁴; nelle dispesie da atonia gastrointestinale, nelle dispepsie con sensazione di pesantezza allo stomaco, etc. L'aggiunta di Finocchio a preparati contenenti droghe antrachinoniche attenua l'eventuale comparsa di coliche derivanti dall'uso di questo tipo di lassativo.

Attività galattogena. Il *Foeniculum vulgare* è stato utilizzato per millenni per aumentare la secrezione di latte, per facilitare le mestruazioni ed il parto, e per alleviare i sintomi del climaterio³⁵⁵. L'attività galattogena del *Foeniculum vulgare* ha trovato recente conferma in evidenze sperimentali.

Un estratto dei semi della pianta, somministrato per 15 giorni per via orale, ha determinato – a basse dosi - un aumento di volume della ghiandola mammaria ed una stimolazione della secrezione lattea. Alle stesse dosi, normalmente utilizzate in terapia, non sono stati osservati altri effetti sull'endometrio, sul miometrio e sulla cervice uterina, né sulla funzionalità testicolare dei ratti maschi³⁵⁶. L'effetto sulla ghiandola mammaria appare selettivo, consentendo una stimolazione della secrezione lattea in assenza di altri effetti sugli organi sessuali maschili e femminili.

La selettività di azione del Finocchio trova conferma in uno studio di tossicologia più recente, nel quale un estratto etanlico di *Foeniculum vulgare* è stato somministrato alla dose singola di 0.5 – 3 g, ed in somministrazione ripetuta alla dose di 100 mg/kg/die. Non è stato osservato alcun effetto sugli organi genitali maschili e, in particolare, non è stato osservato alcun segno di tossicità sugli spermatozoi³⁵⁷.

Attività espettoraante. Studi farmacologici sembrano confermare l'attività espettoraante della droga; i frutti di *Foeniculum vulgare* stimolano la motilità ciliare dell'apparato respiratorio e favoriscono il trasporto all'esterno di corpuscoli estranei, suggerendone l'uso

³⁵⁴ Twenty four patients with chronic non-specific colitis were treated with a herb combination. As a result from the treatment, the spontaneous and palpable pains along the large intestine disappeared in 95.83 per cent of the patients by the 15th day of their admission to the clinic. Defecation became daily in the patients with obstipation syndrome, but a combination of Rhamus frangula, Citrus aurantium, C. carvi was added to the herb combination already indicated. Defecation was normalized in patients with diarrhea syndrome. The pathological admixtures in feces disappeared" (Chakurski I, Matev M, Koichev A, Angelova I, Stefanov G. *Treatment of chronic colitis with an herbal combination of Taraxacum officinale, Hypericum perforatum, Melissa officinalis, Calendula officinalis and Foeniculum vulgare*. Vutreshni Boleti 1981; 20: 51-4).

³⁵⁵ "Fennel, *Foeniculum vulgare*, and anise, *Pimpinella anisum*, are plants which have been used as estrogenic agents for millennia. Specifically, they have been reputed to increase milk secretion, promote menstruation, facilitate birth, alleviate the symptoms of the male climacteric, and increase libido... The main constituent of the essential oils of fennel and anise, anethole, has been considered to be the active estrogenic agent. However, further research suggests that the actual pharmacologically active agents are polymers of anethole, such as dianethole and photoanethole" (Albert-Puleo M. *Fennel and anise as estrogenic agents*. Journal of Ethnopharmacology 1980; 2: 337-44).

³⁵⁶ "Following the oral administration of acetone extract of *Foeniculum vulgare* (fennel) seeds for 15 days in male rats, total protein concentration was found to be significantly decreased in testes and vas deferens and increased in seminal vesicles and prostate gland. There was a decrease in activities of acid and alkaline phosphatase in all these regions, except that alkaline phosphatase was unchanged in vasa. In female rats, oral administration of the extract for 10 days led to vaginal cornification and oestrus cycle. While moderate doses caused increase in weight of mammary glands, higher doses increased the weight of oviduct, endometrium, myometrium, cervix and vagina also. The results confirm the oestrogenic activity of the seed extract" (Malini T, Vanithakumari G, Megala N, Anusya S, Devi K, Elango V. *Effect of *Foeniculum vulgare* Mill. seed extract on the genital organs of male and female rats*. Indian Journal of Physiology and Pharmacology 1985; 29: 21-6).

³⁵⁷ Shah AH, Qureshi S, Ageel AM. Central Laboratory for Drug and Food Analysis, Riyadh, Saudi Arabia. *Toxicity studies in mice of ethanol extracts of *Foeniculum vulgare* fruit and *Ruta chalepensis* aerial parts*. Journal of Ethnopharmacology 1991; 34: 167-72.

nelle affezioni bronchiali e broncopolmonari e negli ambienti particolarmente inquinati³⁵⁸. L'olio volatile del *Foeniculum vulgare* è stato invece descritto come stimolante la contrazione della muscolatura liscia della trachea³⁵⁹, azione che potrebbe facilitare l'espettorazione di muco, batteri o altri corpuscoli estranei alle vie respiratorie.

³⁵⁸ “The normal transport velocity of the isolated ciliated epithelium of the frog oesophagus was proved to be $228 \pm 15 \mu\text{s}$... The following ingredients increased the transport rate with falling rank order: Folia farfarae (coltsfoot), **fructus foeniculi (fennel)**, and fructus anisi (anise). Herba plantaginis (plantain), flores verbasci (torch weed), and radix liquoritiae (liquorice) were ineffective whereas semen foenigræci (foenugrec), radix althæae (marsh mallow), and herba thymi (mother of thyme) had an inhibiting effect in raising rank order ” (*Muller-Limmroth W, Frohlich HH. Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport. Fortschritte der Medizin 1980; 98: 95-101*).

³⁵⁹ “The effects of volatile oils of 22 plants from 11 different families and of some of their constituents on tracheal and ileal smooth muscles were investigated... **2 oils (anise and fennel) increased the phasic contractions...** However, a small group of 4 oils (angelica root, clove, basil, black caraway) had a higher relaxant effect on the tracheal than on the ileal muscle. This was alfound to be the case with eugenol, eugenol acetate and cinnamic aldehyde as well as with isoprenaline and phosphodiesterase inhibitors” (*Reiter M, Brandt W. Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. Arzneimittel-Forschung 1985; 35: 408-14*).

GARCINIA

NOME BOTANICO:

Garcinia cambogia Desr. (Guttiferae)

PARTI USATE:

Epicarpo del frutto.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi organici: acido idrossicitrico (HCA).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Inibizione dell'attività della citrato-liasi.
Riduzione della biosintesi endogena dei lipidi.

IMPIEGO CLINICO:

Sovrappeso e obesità. Ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 260 mg (titolato al 20% in *acido idrossicitrico*; metodo di determinazione potenziometrico) corrispondente a 52 mg di principio attivo;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 208 mg/die di *acido idrossicitrico*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il principio attivo della *Garcinia cambogia* è rappresentato dall'**acido (-)-idrossicitrico (HCA)**. Sono inoltre presenti, tra gli altri componenti del fitocomplesso, flavonoidi e amine, secondarie ed alifatiche.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Garcinia* sono:

Riduzione del peso corporeo in soggetti con sovrappeso o obesità. La *Garcinia cambogia* è utilizzata per il trattamento coadiuvante del sovrappeso e dell'obesità, in associazione a diete ipocaloriche e a programmi fisici di riduzione del peso corporeo.

L'attività del fitocomplesso è legata alla presenza di acido (-)-idrossicitrico (HCA), che è risultato efficace in molti modelli di obesità sperimentale, determinando una significativa riduzione del peso corporeo³⁶⁰.

L'acido (-)-idrossicitrico agisce inibendo la **citrato liasi**, enzima deputato alla liberazione nel citoplasma cellulare dell'acetil-CoA proveniente dai mitocondri e "starter" della liposintesi endogena. L'acetil-CoA, presente all'interno del mitocondrio – proveniente sia dalla glicolisi anaerobica sia dalla β-ossalidazione degli acidi grassi – viene infatti utilizzato in parte per la produzione di ATP ed in parte trasportato nel citosol dove da inizio alla biosintesi di tutti i lipidi dell'organismo (acidi grassi, trigliceridi, colesterolo, etc.). Più la quantità di glucidi e lipidi assunti con la dieta eccede il fabbisogno energetico, maggiore è la concentrazione di acetil-CoA all'interno del mitocondrio, e maggiore è l'entità della liposintesi endogena.

L'acetil-CoA, per passare nel citosol, è trasformato – per unione con l'acido ossalacetico – in acido citrico (acetil-CoA + ac. ossalacetico = ac. citrico), che può così attraversare la membrana mitocondriale ("tricarboxylic acid carrier"). Nel citosol l'acido citrico è nuovamente idrolizzato da una **citrato liasi** in acido ossalacetico e acetil-CoA, il quale poi, unendosi con un'altra molecola di acetil-CoA, forma malonil-CoA e dà inizio alla biosintesi degli acidi grassi. L'acido ossalacetico è trasformato, a sua volta, in acido malico da una malico deidrogenasi (MDH) citosolica e, successivamente, in acido piruvico da un enzima malico (ME). L'acido piruvico riattraversa infine la membrana del mitocondrio all'interno del quale è trasformato di nuovo in acido ossalacetico da una piruvato carbossilasi attivata dalle elevate concentrazioni di acetil-CoA.

Inibendo la citrato liasi, l'HCA della *Garcinia cambogia* inibisce, anche se in modo

³⁶⁰ "The feasibility of treating obesity by metabolic regulation has been explored in this study by examining the effect of (-)- hydroxycitrate on three types of experimentally induced obesity in the rodent. (-)- **Hydroxycitrate was utilized because it depressed fatty acid and cholesterol synthesis in vivo through its activity as a potent competitive inhibitor of APT citrate lyase**. In all models, the mature rat, the goldthioglucose-induced obese mouse, and the ventromedial hypothalamic lesioned obese rat, food intake and **body weight gain were reduced significantly by the chronic oral administration of a nontoxic dose of (-)-hydroxycitrate**. Body composition analyses of mature rats treated with (-)- hydroxycitrate demonstrated a significant depression of body lipid levels and an unaltered body protein content. However, a citrate administration produced no significant effects on weight gain, food intake, or body lipid or protein levels when compared to controls" (Sullivan C, Triscari J. Metabolic regulation as a control for lipid disorders. I. Influence of (-)- hydroxycitrate on experimentally induced obesity in the rodent. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 767-76).

parziale, la liposintesi endogena e quindi contribuisce alla riduzione del peso corporeo, come dimostrato da evidenze sperimentali in animali obesi e non³⁶¹.

Attività ipolipemizzante. Con lo stesso meccanismo, la *Garcinia cambogia* determina un effetto ipolipemizzante, particolarmente evidente sui trigliceridi ematici. Molte condizioni di ipertrigliceridemia sono infatti determinate da una aumentata sintesi di trigliceridi e lipoproteine VLDL a livello epatico, specialmente nel soggetto obeso. Sperimentalmente, è stato dimostrato che il trattamento con acido (-)-idrossicitrico riduce la lipidosintesi epatica e, contemporaneamente, la triglyceridemia³⁶². Nei soggetti con obesità androide, è anche possibile ottenere una significativa riduzione del rischio di malattia cardiovascolare³⁶³.

Attività ipoglicemizzante. Infine, la *Garcinia cambogia* sembra accelerare la gliconeogenesi e migliorare l'utilizzazione dei glicidi nelle cellule muscolari durante un esercizio fisico prolungato³⁶⁴. Questo effetto - che sembra anch'esso mediato dall'acido(-)-idrossicitrico - può contribuire significativamente a migliorare i risultati dei programmi fisici (camminate, corse leggere, etc), volti al controllo o alla riduzione del peso corporeo nei soggetti in sovrappeso.

³⁶¹ "Young Zucker lean (Fa/-) and obese (fa/fa) female rats were fed the fatty acid synthesis inhibitor (-)-hydroxycitrate as a dietary admixture for 39 days. In the lean rats, **(-)-hydroxycitrate treatment decreased body weight, food intake, percent of body fat, and fat cell size**. In the obese rat, **food intake and body weight were reduced...**" (Greenwood MR, Cleary MP, Gruen R, Blase D, Stern JS, Triscari J, Sullivan AC. Effect of (-)-hydroxycitrate on development of obesity in the Zucker obese rat. *Am J Physiol* 1981; 240: 72-8).

³⁶² "These studies were designed to determine whether genetically and experimentally induced hypertriglyceridemia were correlated with hyperlipogenesis, and whether inhibiting fatty acid synthesis would reduce serum triglyceride levels... Zucker obese rats demonstrated significantly increased rates of fatty acid synthesis and levels of serum triglycerides compared to their lean litter mates; **lipogenic rates and circulating triglycerides were reduced markedly by the oral administration of (-)- hydroxycitrate**. Fructose administered in the diet or drinking water induced a hypertriglyceridemia which was associated with a marked increase in hepatic lipogenesis, and **(-)- hydroxycitrate reduced significantly both parameters...** **(-)-Hydroxycitrate reduced serum triglyceride levels and hepatic lipogenic rates equivalently in the Triton-treated and nontreated rats**" (Sullivan AC, Triscari J, Spiegel JE. Metabolic regulation as a control for lipid disorders. II. Influence of (-)- hydroxycitrate on genetically and experimentally induced hypertriglyceridemia in the rat. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 777-84).

³⁶³ "It should be obvious from the foregoing discussion that, at the present time, there is not an acceptably safe and effective pharmacological treatment for obesity. This patent inadequacy of present drug regimens has spawned the investigation into the diverse pharmacological approaches reviewed in this paper as well as investigation into the intestinal bypass operation (see Chapter 10). We feel that the eventual, safe and effective therapy for obesity will come from the pharmacological realm. **Glucose-blocking drugs, growth hormone analogues, and hydroxycitrate are three of the potentially safe and effective approaches to the problem for the future**. It will be truly fascinating to watch the development in the treatment of obesity and, specifically, the pharmacological treatment for this problem over the next five to ten years" (Bray GA, Greenway FL. Pharmacological approaches to treating the obese patient. *Clin Endocrinol Metab* 1976; 5: 455-79).

³⁶⁴ "Owing to a substantial increase in glucose uptake by working muscle, glucose homeostasis during sustained aerobic exercise requires a severalfold increase in hepatic glucose output... **Pre-administration of (-)-hydroxycitrate, a potent inhibitor of citrate lyase found in fruits of the genus Garcinia, may aid endurance during post-absorptive aerobic exercise by promoting gluconeogenesis**" (McCarty MF. Inhibition of citrate lyase may aid aerobic endurance. *Med Hypotheses* 1995; 45: 247-54).

GERME DI GRANO

NOME BOTANICO:

Triticum aestivum L. (Graminaceae)

PARTI USATE:

Olio ottenuto dall'embrione della cariosside.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Vitamina E (principalmente α -tocoferolo). Octacosanolo. Acidi grassi polinsaturi (rappresentati per il 55-60% da acido linoleico).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività antiossidante, ergogenica e riequilibrante del metabolismo lipidico.

IMPIEGO CLINICO:

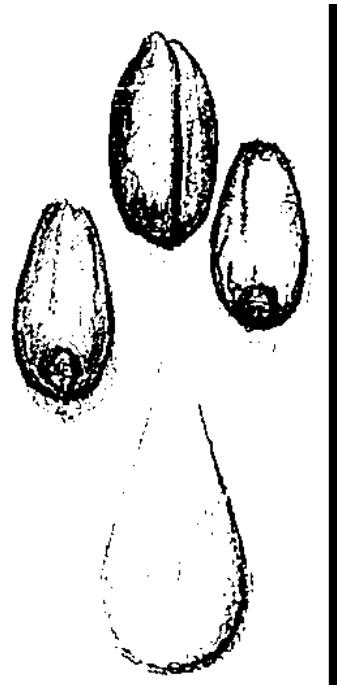
Integrazione dietetica di vitamina E. Intensa attività sportiva. Processi degenerativi legati all'invecchiamento.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato allo 0.05% in vitamina E; metodo di determinazione: gascromatografico) corrispondente a 0,2 mg di principio attivo; 6 opercoli al di, pari ad una posologia di 1.200 μ g/die di vitamina E.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO.

Il germe di grano è controindicato nei pazienti con morbo celiaco. Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'olio di germe di grano contiene come principali componenti la **vitamina E** (essenzialmente, come α -tocoferolo); l'**octacosanolo**, un alcool lipidico a lunga catena³⁶⁵; **acidi grassi polinsaturi**, rappresentati per il 55-60% da acido linoleico. Nel germe di grano sarebbe anche stato identificato un composto ad attività inibente l' α -amilasi salivare³⁶⁶.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'olio di germe di grano sono da riferire al suo contenuto in vitamina E:

Struttura ed attività della vitamina E. La vitamina E è stata scoperta nel 1922 proprio nel germe di grano, ma è stata riconosciuta essenziale per l'uomo soltanto nel 1959.

La vitamina E è presente in natura come α -tocoferolo; anche altri tocoferoli naturali si comportano come vitamine E, ma la loro attività biologica è minore. L' α -tocoferolo è un olio liquido di colore giallo pallido, insolubile in acqua, stabile al calore e agli alcali, ma sensibile ai raggi UV e agli agenti ossidanti.

Nell'organismo umano la vitamina E si comporta come un potente antiossidante impedendo l'ossidazione di sostanze fortemente insature; per questo esercita una azione di risparmio nei confronti della vitamina A, degli acidi grassi poliinsaturi e della vitamina C³⁶⁷. La vitamina E interviene anche nel metabolismo degli acidi nucleici e in diversi sistemi enzimatici basati su reazioni di ossidoriduzione (chinone-idrochinone, citocromi, etc).

Carenze di vitamina E si verificano nei bambini prematuri alimentati con una dieta sbagliata: in questo caso, la mancanza di vitamina E può determinare una anemia caratterizzata da una accelerata distruzione dei globuli rossi. Nell'adulto, la carenza di vitamina E nell'uomo è generalmente associata a malnutrizione generale, a steatosi epatica o ad una alterazione genetica nel metabolismo delle lipoproteine, che riduce il trasporto e la disponibilità periferica della vitamina³⁶⁸.

Un supplemento dietetico di vitamina E è oggi raccomandato da molti AA, non solo per

³⁶⁵ Gonzalez-Bravo L, Magraner-Hernandez J, Acosta-Gonzalez PC, Perez-Souto N. Center of Natural Products, National Center for Scientific Research, Cubanacan, Havana, Cuba. Analytical procedure for the determination of 1-octacosanol in plasma by solvent extraction and capillary gas chromatography. *J Chromatography* 1996; 682: 359-63.

³⁶⁶ Goff DJ Kull FJ. Department of Chemistry, Dartmouth College Hanover, New Hampshire 03755, USA. The inhibition of human salivary α -amylase by type II α -amylase inhibitor from *Triticum aestivum* is competitive, slow and tight-binding. *J Enzyme Inhibition* 1995; 9: 163-70.

³⁶⁷ Van Acker SA, Koymans LM, Bast A. Department of Pharmacochemistry, Faculty of Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands. Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 1993; 15: 311-28.

³⁶⁸ "The cause of vitamin E deficiency, characterized by peripheral neuropathy and ataxia, is usually malabsorption-a result of fat malabsorption or genetic abnormalities in lipoprotein metabolism. Genetic abnormalities in the hepatic α -tocopherol transfer protein also cause vitamin E deficiency-defects in this protein cause an impairment in plasma vitamin E transport. Impaired delivery of vitamin E to tissues, thereby, results in deficiency symptoms" (Traber MG, Sies H. Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley 94720, USA. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 321-47).

integrare eventuali carenze di vitamina nella dieta, ma anche per esercitare effetti benefici sull'organismo che vanno al di là degli usi classici della vitamina. P.e., l'assunzione giornaliera di vitamina E riduce l'ossidazione ed il potenziale aterogeno delle lipoproteine, inibisce l'aggregazione e l'adesione delle piastrine alla placca aterosclerotica e potenzia le difese immunitarie³⁶⁹.

Azione antiossidante. La vitamina E è caratterizzata da una forte attività antiossidante e, soprattutto, mantiene efficienti le reazioni di ossidoriduzione che inattivano i radicali liberi.

I radicali liberi (“reactive oxygen species” o ROS) sono composti chimici altamente reattivi, che possono danneggiare o inattivare molecole di importanza biologica e compromettere la funzionalità di diversi organi o tessuti. I ROS sono coinvolti nella fisiopatologia di molte patologie nell'uomo e, pertanto, una terapia antiossidante trova un razionale in molti settori terapeutici.

In condizioni normali, i ROS formatisi nel corso di reazioni biochimiche o in risposta a stimoli esterni, sono inattivati da specifici enzimi e sistemi antiossidanti, specificamente deputati al controllo dello stato ossidativo dell'organismo. Dati sperimentali e clinici suggeriscono che uno **stress ossidativo**, conseguenza di una sbilanciamento fra produzione di ROS e sistemi antiossidanti, può rappresentare la base fisiopatogenetica di molte malattie acute e croniche.

Attività sportiva ed esercizi fisici prolungati. Nell'attività sportiva può risultare utile l'apporto dell'octacosanolo. Questo alcool a lunga catena possiede proprietà **ergogeniche** ed aumenta le capacità di lavoro degli animali da esperimento. Il meccanismo di azione non è noto, ma ricerche di farmacocinetica hanno dimostrato che l'octacosanolo somministrato *per os* si localizza selettivamente nel tessuto adiposo bruno, dove potrebbe in qualche modo stimolare la lipidosintesi e liberare acidi grassi per il tessuto muscolare³⁷⁰. E' da notare però che, se lo studio viene ripetuto nell'animale allenato, il tessuto di accumulo preferenziale dell'octacosanolo è la muscolatura scheletrica, e non più il tessuto adiposo: questo potrebbe indicare che l'octacosanolo agisce solo in presenza di una muscolatura ben allenata ed in soggetti che praticano già attività sportiva, ma non nei soggetti sedentari, e che l'effetto è dovuto ad una aumentata mobilizzazione di acidi grassi

³⁶⁹ “The recent literature provides strong evidence that vitamin E intakes much higher than the current recommendations can contribute to and/or improve human health... For example, Vitamin E is required to protect polyunsaturated fatty acids (PUFAs) against auto-oxidation... Important functions such as protection against oxidative damage, immune response, and the propensity of platelets to adhere to the vessel wall are related to vitamin E intakes. Vitamin E intake was demonstrated to inhibit low-density lipoprotein oxidation... Vitamin E intakes of at least 60 IU/d enhanced immune responses and intakes of 200 IU-400 IU/d decreased platelet adhesion to the vessel wall. Based upon the effects of modulating these functions, it is hypothesized that vitamin E plays a pivotal role in the prevention of cardiovascular diseases. Indeed, many observational studies have reported vitamin E to reduce the risk of cardiovascular disease. Recent intervention studies corroborate these findings” (Weber P, Bendich A, Machlin LJ. Human Nutrition Research Division, Hoffmann-La Roche, Paramus, New Jersey, USA. Vitamin E and human health: rationale for determining recommended intake levels. *Nutrition* 1997; 13: 450-60).

³⁷⁰ “The biodistribution and metabolism of [⁸⁻¹⁴C]-octacosanol in rats were investigated to understand the mechanism of increased physical exercise and motor endurance by octacosanol . After ¹⁴C- octacosanol administered, radioactivity of octacosanol was mainly found in adipose tissue, especially in brown adipose tissue. Absorption of octacosanol is very low and mainly excreted through feces. The radioactivity of octacosanol was also partly expired as ¹⁴CO₂. About 49% of the administered dose were excreted through different pathways. Metabolites of octacosanol are present in the urine. Octacosanol may be partly oxidized and degraded to fatty acids through β-oxidation” (Kabir Y, Kimura S. Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan.. Biodistribution and metabolism of orally administered octacosanol in rats. *Ann Nutr Metab* 1993; 37: 33-8).

all'interno della muscolatura scheletrica³⁷¹. Inoltre, attraverso una serie di effetti combinati su enzimi che regolano il metabolismo lipidico, l'octacosanolo riduce la trigliceridemia, aumenta la concentrazione – e, quindi, la disponibilità periferica – di acidi grassi liberi e, stimolando la lipoproteinlipasi periferica, aumenta l'ingresso di lipidi nella muscolatura scheletrica³⁷².

Ma c'è un altro motivo per il quale l'olio di germe di grano può risultare utile nell'attività sportiva. Numerose evidenze sperimentali indicano che i ROS hanno un ruolo importante come mediatori del danno e dell'infiammazione della muscolatura scheletrica dopo un **esercizio fisico prolungato**. È stato ipotizzato che la produzione di ROS sia aumentata durante l'esercizio fisico, come risultato del consumo di ossigeno e del flusso di elettroni all'interno del mitocondrio e della conseguente perossidazione lipidica. La letteratura indica come un supplemento di antiossidanti dietetici faciliti la neutralizzazione e l'eliminazione dei perossidi prodotti durante l'esercizio fisico, prevenendo il danneggiamento della struttura muscolare³⁷³.

La vitamina E rappresenta uno dei principali meccanismi difensivi nei confronti dello stress ossidativo della muscolatura scheletrica³⁷⁴, e la somministrazione di vitamina E con

³⁷¹ “To study the mechanism of action of octacosanol in rats the biodistribution of radioactivity of octacosanol was investigated in response to exercise. The amount of voluntary exercise was significantly higher in octacosanol fed rats than in the control. After ingestion of ¹⁴C-octacosanol , the accumulation of radioactivity of octacosanol in the muscle of exercised group given octacosanol was significantly higher in comparison with that of the exercised control group given no octacosanol and also the non-exercised groups irrespective of whether they were given octacosanol or not. The muscle thus seemed to be able to store a considerable amount of octacosanol in response to exercise. Although the exact mechanism of increase in physical exercise caused by octacosanol is not known, it is possible that octacosanol increases the mobilization of free fatty acids from fat cells within muscle. **The results indicate that octacosanol possesses an adipokinetic activity, which might affect the lipolysis process of muscle**” (Kabir Y, Kimura S. Department of Food Chemistry, Faculty of Agriculture, Tohoku University, Sendai, Japan. Distribution of radioactive octacosanol in response to exercise in rats. *Nahrung* 1994; 38: 373-7).

³⁷² “The effect of dietary octacosanol , a long-chain alcohol, on lipid metabolism was investigated in rats fed on a high-fat diet for 20 d. The addition of octacosanol (10 g/kg diet) to the high-fat diet led to a significant reduction ($P < 0.05$) in the perirenal adipose tissue weight without decrease of the cell number, suggesting that octacosanol may suppress lipid accumulation in this tissue, whereas no effect was seen in the epididymal adipose tissue weight and in the lipid content in liver. Octacosanol supplementation decreased the serum triacylglycerol concentration, and enhanced the concentration of serum fatty acids, probably through inhibition of hepatic phosphatidate phosphohydrolase (EC 3.1.3.4). Though the activity of hormone-sensitive lipase (EC 3.1.1.3) was not influenced by octacosanol , higher activities of lipoprotein lipase (EC 3.1.1.34) in the perirenal adipose tissue and the total oxidation rate of fatty acid in muscle were observed. Lipid absorption was not affected by the inclusion of octacosanol . Thus, the present results suggest that the dietary incorporation of octacosanol into a high-fat diet affects some aspects of lipid metabolism” (Kato S, Karino K, Hasegawa S, Nagasawa J, Nagasaki A, Eguchi M, Ichinose T, Tago K, Okumori H, Hamatani K, et al. Octacosanol affects lipid metabolism in rats fed on a high-fat diet. Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, Japan. *Br J Nutr* 1995; 73: 433-41).

³⁷³ “A growing amount of evidence indicates that free radicals play an important role as mediators of skeletal muscle damage and inflammation after strenuous exercise... **The literature suggests that dietary antioxidants are able to detoxify the peroxides produced during exercise**, which could otherwise result in lipid peroxidation, and that they are capable of scavenging peroxy radicals and therefore may prevent muscle damage... Human studies have shown that dietary supplementation with **antioxidant vitamins has favourable effects on lipid peroxidation after exercise**... The human studies reviewed indicate that antioxidant vitamin supplementation can be recommended to individuals performing regular heavy exercise” (Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. Department of Health Sciences in Relation to Human Movement, Vrije Universiteit, Amsterdam, Netherlands. *The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. Sports Med* 1996; 21: 213-38).

³⁷⁴ “Skeletal muscle is susceptible to oxidative deterioration due to a combination of lipid oxidation catalysts and membrane lipid systems that are high in unsaturated fatty acids. To prevent or delay oxidation reactions, several

la dieta aiuta a prevenire il danno della muscolatura scheletrica operato dai ROS durante un esercizio fisico intenso, suggerendone l'uso negli atleti, nelle condizioni di astenia muscolare (p.e., convalescenze) o nell'anziano le cui capacità di lavoro muscolare siano ridotte³⁷⁵. E' da ricordare inoltre che una carenza sperimentale di vitamina E e selenio provoca una degenerazione della muscolatura scheletrica nell'animale³⁷⁶.

Altre attività. Il germe di grano è utilizzato anche per la attività riequilibrante del metabolismo lipidico. In una sperimentazione clinica in soggetti con dislipidemia di tipo IIa (ipercolesterolemia) e IIb (ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia), il trattamento con germe di grano ha determinato, dopo 4 settimane, una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo VLDL, rispettivamente, del 9 e 20%. Dopo 14 settimane, diventava evidente anche una riduzione dell'11% della trigliceridemia³⁷⁷.

Inoltre, secondo il Cambridge Heart Antioxidant Study la vitamina E ha un effetto protettivo sulla cardiopatia ischemica per una azione diretta sulla progressione dell'aterosclerosi³⁷⁸. Alcuni AA sostengono anche che una interazione fra vitamina E ed acidi grassi poliinsaturi della serie ω3 riduce la produzione di fattori proaggreganti piastrinici e vasocostrittori (TxA₂ ed endoteline), aumenta quella di sostanze ad azione antiaggregante e vasodilatatoria (PGI₂ e nitrossido) e, soprattutto, riduce l'espressione

endogenous antioxidant systems are found in muscle tissue. These include α-tocopherol, histidine-containing dipeptides, and antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase. **The contribution of α-tocopherol to the oxidative stability of skeletal muscle is largely influenced by diet**" (Chan KM, Decker EA. Chenoweth Laboratory, Department of Food Science, University of Massachusetts, Amherst, MA. Endogenous skeletal muscle antioxidants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1994; 34: 403-26).

³⁷⁵ "Physical activity and exercise are important factors in determining the quality of life in old animals and humans. With age there is a slow but significant reduction in muscle mass and ability to perform certain physical activities... **Recent studies on the effect of antioxidants such as Vitamins C and E and selenium have shown that these agents could decrease the free radical associated muscle damage caused by extensive exercise.** Thus, administration of these antioxidants especially vitamins C and E may reduce the oxidative damage due to exercise, and may alter the threshold of age by delaying it to an older age" (Reznick AZ, Witt EH, Silbermann M, Packer L. Department of Morphological Sciences, Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa. *The threshold of age in exercise and antioxidants action. EXS* 1992; 62: 423-7).

³⁷⁶ Lofstedt J. Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Charlottetown, Canada. White muscle disease of foals. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1997; 13: 169-85.

³⁷⁷ "In previous short-term studies in rats and humans, the ingestion of raw wheat germ lowered plasma triglycerides and cholesterol... Diet supplementation with raw wheat germ or partially defatted wheat germ was tested in two separate groups of 10 and 9 free-living human subjects, respectively. They all exhibited hypercholesterolemia (6.14-9.67 mmol/L cholesterol) and 11 had hypertriglyceridemia... **Raw wheat germ intake significantly decreased plasma cholesterol (-8.7%) and tended to reduce VLDL cholesterol (-19.6%) after 4 wk. After 14 additional weeks, plasma cholesterol (-7.2%) and LDL cholesterol (-15.4%) remained lower and plasma triglycerides (-11.3%) tended to be lower.** The apo B:apo A1 ratio significantly decreased after both periods. Partially defatted wheat germ transiently decreased plasma triglycerides and cholesterol after a 4-wk intake. The present data indicate that **wheat germ reduces cholesterolemia in the long term and could play a beneficial role in the dietary management of type IIa and IIb hyperlipidemia**" (Cara L, Armand M, Borel P, Senft M, Portugal H, Pauli AM, Lafont H, Lairon D. Unite de recherche sur le transport des lipides, Unite 130, INSERM, Marseille, France. Long-term wheat germ intake beneficially affects plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic human subjects. *J Nutrition* 1992, 122: 317-26).

³⁷⁸ "Four antioxidant treatment modalities against atherosclerosis and coronary heart disease are scrutinized: probucol, β-carotene, α-tocopherol and anti-iron treatment... **The most promising antioxidant seems to be α-tocopherol, supported by the results of the Cambridge Heart Antioxidant Study**" (Olsson AG, Yuan XM. Department of Internal Medicine, University Hospital, Linkoping, Sweden. *Antioxidants in the prevention of atherosclerosis. Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 374-80).

genica di molecole adesive di superficie (selectine P ed E), riducendo la progressione della placca aterosclerotica³⁷⁹.

Molto recentemente infine, un gruppo di ricercatori giapponesi ha proposto un prodotto basato su fitocomplexi ad attività antiossidante (germe di grano, soia e sesamo) per il trattamento di patologie da loro ritenute conseguente dello stress ossidativo, particolarmente evidente nelle grandi aree metropolitane: **la cataratta**, la dermatite atopica e l'infertilità maschile. I risultati del loro studio mostrerebbero un miglioramento nel 50% dei pazienti trattati³⁸⁰.

³⁷⁹ "We hypothesize that **interactions between dietary fatty acids and vit. E alters the ratios of vasoconstrictive-platelet aggregatory / vasodilatory-antiplatelet aggregatory agents** (TXA₂ and endothelin/PGI₂ and nitric oxide), the expression of adhesion molecules (P-selectin and E-selectin) and thereby directly influences the modulation of free radical mediated events between blood elements and the vascular endothelium. Fatty acids of the n3 series may alter these events by favoring the production of vasodilatory compounds and decreased expression of P and/or E-selectins, provided that these highly oxidizable lipids are protected by adequate antioxidants" (Bruckner G. Department of Clinical Sciences/Division Clinical Nutrition, University of Kentucky, Lexington 40506-0080, USA. *Microcirculation, vitamin E and ω3 fatty acids: an overview. Adv Exp Med Biol* 1997; 415: 195-208).

³⁸⁰ "There has been a recent dramatic change in the features of atopic dermatitis and male infertility, including a marked increased prevalence of severe and treatment -resistant atopic dermatitis, an increase in severe atopic dermatitis complicated by cataracts, especially in urban and industrial areas, and an increase in the number of infertile men with poor sperm motility... We have developed an oral antioxidant, named AOA, which is produced from natural plants and seeds (e.g., soybean, sesame, wheat germ)... This natural medicinal product, AOA, has been applied to the treatment of both cataract complicated with atopic dermatitis and male infertility. Approximately half the patients tested have shown marked improvement" (Niwa Y, Tominaga K, Yoshida K. Niwa Institute for Immunology, Tosashimizu, Japan. *Successful treatment of severe atopic dermatitis- complicated cataract and male infertility with a natural product antioxidant. International Journal of Tissue Reactions* 1998; 20: 63-9).

GINKGO BILOBA

NOME BOTANICO:

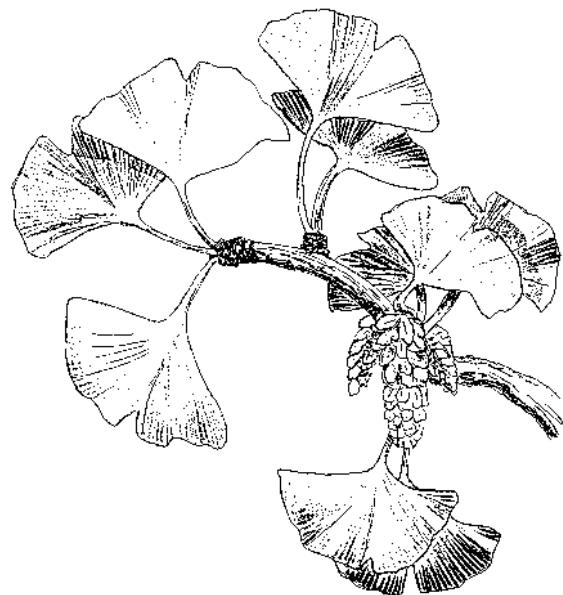
Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Terpenlattoni: ginkgolidi; bilobalide. Ginkgoflavonglicosidi: biflavoni, flavonoli glicosidi, flavoni, flavan-3-oli, proantocianidine.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività protettrice dell'endotelio vascolare e regolatoria del flusso ematico. Attività favorente la circolazione ematica periferica e cerebrale. Attività antiaggregante piastrinica. Azione antiallergica.

IMPIEGO CLINICO:

Disturbi vascolari. Insufficienza cerebrovascolare del settore carotideo (deficit dell'attenzione e della memoria) e vertebrale (vertigini, ronzii auricolari, disturbi vestibolari), arteriopatie croniche ostruttive periferiche (*claudicatio intermittens*); insufficienza venosa degli arti inferiori ed altre condizioni di fragilità capillare.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 277 mg (titolato allo 0.29% in *terpenlattoni totali* ed all'1.01% di *ginkgoflavonglicosidi totali*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 0.8 mg di terpenlattoni e a 2.8 mg di ginkgoflavonglicosidi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 3.2 mg/die di *terpenlattoni totali* e di 11.2 mg/die di *ginkgoflavonglicosidi*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO.

Molto raramente sono stati osservati disturbi gastrointestinali e/o reazioni allergiche cutanee. Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti studi in gravidanza e durante l'allattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali del *Ginkgo biloba* sono rappresentanti dai **ginkgolidi** (A, B e C), di struttura diterpenica, dal sesquiterpene **bilobalide** – chimicamente tutti lattoni terpenici che risultano, dal punto di vista farmacologico, degli inibitori selettivi del PAF (Platelet Aggregation Factor)³⁸¹ – e dai **ginkgoflavonglicosidi**.

In particolare i flavonoidi del Ginkgo sono principalmente rappresentati da **flavonoli glicosidi**³⁸² del tipo della quercetina, del kaempferolo, dell'isoramnetina e della miracetina³⁸³; **biflavoni** del tipo dell'amentoflavone: bilobetina, ginkgetina, isoginkgetina, sciadopitina; in minori quantità abbiamo poi **flavoni** (apigenina, luteolina, e loro glicosidi); **flavan-3-oli** e **proantocianidine** (catechina, gallicatechina, etc.); **flavanoli** (diidromiracetina).

Nelle foglie di *Ginkgo biloba* sono inoltre presenti polisaccaridi, la cui struttura è stata recentemente studiata³⁸⁴ e minime quantità di acidi ginkgolici³⁸⁵.

FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dei principi attivi del *Ginkgo biloba* è stata studiata nel volontario sano, con riferimento a tre dei principali componenti dell'estratto: i ginkgolidi A e B e il bilobalide. Il *Ginkgo biloba* è stato somministrato sotto forma di soluzione orale; la biodisponibilità è stata calcolata in confronto con una somministrazione endovenosa del fitocomplesso, a dosi di principi attivi variabili fra 0.90 e 3.36 mg. La biodisponibilità sistemica dopo somministrazione orale è compresa fra il 76% e l'88% della dose somministrata. La somministrazione del fitocomplesso con il cibo non altera la biodisponibilità totale, anche se il

³⁸¹ “Ginkgo biloba is one of the oldest, still existing plants. Extracts from its leaves were already used in ancient China whereas in the Western World, they have been utilized only since the Sixties when it became technically possible and feasible to isolate the essential substances of Ginkgo biloba. **Pharmacologically, there are two groups of substances which are of some significance: the flavonoids, effective as oxygen-free radical scavengers, and the terpenes (i.e. the ginkgolides) with their highly specific action as platelet activating factor (PAF) inhibitors.** Clinically important indications for Ginkgo biloba extracts are cerebral insufficiency and atherosclerotic disease of peripheral arteries of intermediate severity. In several placebo-controlled clinical studies, symptoms of cerebral insufficiency have been effectively and significantly influenced” (Z'Brin A. *Medizinische Klinik, Kantonsspital Luzern. Ginkgo: myth and reality. Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84: 1-6).

³⁸² Li J, Yu L, Zeng Y. First Medical College of PLA, Guangzhou. Determination of flavonol glycosides in the leaf of *Ginkgo biloba* L. by TLC scanning. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 1996; 21: 106-8, 128.

³⁸³ Sticher O. Department of Pharmacy, Federal Institute of Technology (ETH) Zurich, Switzerland. Quality of *Ginkgo* preparations. *Planta Med* 1993; 59: 2-11.

³⁸⁴ Kraus J. Institute of Pharmaceutical Biology, University of Regensburg, Germany. Water-soluble polysaccharides from *Ginkgo biloba* leaves. *Phytochemistry* 1991; 30: 3017-20.

³⁸⁵ “In May 1997, the German Institute for Drugs and Medicinal Products (BfArM) sent a communication to manufacturers of gingko biloba leaf extracts and other gingko preparations regarding the levels of ginkgolic acid in finished gingko preparations (maximum 5 ppm).... This is done because ginkgolic acids are chemicals classified as alkylphenols of the urushiol type, and are associated with contact allergic responses, especially dermatitis. Ginkgolic acids are found in relatively high concentrations in the seed cover of *Ginkgo biloba* but are also found in lower concentrations in gingko leaf”. Thiele A., 1997. *Averting of drug-induced risks, grade II: pharmaceuticals containing Gingko biloba leaves. Communication to Dr. W. Schwabe, GmbH & Co.*, May 27.

T_{max} è leggermente aumentato. L'emivita plasmatica dei ginkgolidi A e B e del bilobalide è risultata, rispettivamente, di 4.50, 10.57 e 3.21 ore³⁸⁶.

L'assorbimento orale dei flavonoli glicosidi del *Ginkgo biloba* in differenti forme farmaceutiche è stato studiato confrontando capsule, gocce e compresse, e misurando le concentrazioni plasmatiche di quercetina, kempferolo ed isorhamnetina. Le tre formulazioni risultano sostanzialmente sovrappponibili, anche se le gocce mostrano una AUC (“area under curve”) leggermente, ma non significativamente, maggiore, e le capsule un T_{max} più prolungato delle altre forme³⁸⁷.

Infine, alcuni AA Italiani hanno studiato nel ratto il metabolismo dei flavonoidi contenuti nelle foglie di *Ginkgo biloba*: l'assenza di glicosidi e agliconi nelle urine depone per una completa metabolizzazione dei flavonoidi entro 24 ore dalla somministrazione^{388,389}.

³⁸⁶ “The pharmacokinetics of Ginkgolide A, Ginkgolide B and Bilobalide, which are compounds extracted from the dried leaves of the *Ginkgo biloba* tree, were investigated in 12 young healthy volunteers (six men and six women; mean \pm SD age = 25 ± 5 years) after single-dose administration of *Ginkgo biloba* extract. Subjects were given, on three occasions, *Ginkgo biloba* extract as a solution either orally (in fasting conditions and after a standard meal) or intravenously; corresponding to single doses of Ginkgolide A, Ginkgolide B and Bilobalide ranging from 0.90 mg to 3.36 mg. After each dosing, blood and urine samples were collected for up to 36 h and 48 h, for measurements of Ginkgolide A, Ginkgolide B and Bilobalide. Plasma and urine concentrations of these compounds were quantitatively measured by gas chromatography/mass spectrometry using negative chemical ionization, by applying a very sensitive method which allowed plasma concentrations as low as 0.2 ng/ml of each compound to be measured. When given orally, while fasting, the extents of bioavailability are high, as shown by bioavailability coefficients (FAUC) mean (\pm SD) values equal to 0.80 (\pm 0.09), 0.88 (\pm 0.21) and 0.79 (\pm 0.30) for Ginkgolide A, Ginkgolide B and Bilobalide respectively. Food intake does not change AUC quantitatively but increases T_{max} . For the three compounds of interest, after oral dosing while fasting, differences can be noted for the elimination half-lives ($T_{1/2Z}$), which exhibit mean values equal to 4.50, 10.57 and 3.21 h, as well as mean residence times (MRT), equal to 5.86, 11.25 and 4.89 h, for Ginkgolide A, Ginkgolide B and Bilobalide respectively” (Fourtillan JB, Brisson AM, Girault J, Ingrand I, Decourt JP, Drieu K, Jouenne P, Biber A. CEMAF, Poitiers. Pharmacokinetic properties of Bilobalide and Ginkgolides A and B in healthy subjects after intravenous and oral administration of *Ginkgo biloba* extract (EGb 761). Therapie 1995; 50: 137-44).

³⁸⁷ “Eighteen healthy volunteers received three different formulations of *Ginkgo biloba*: capsules (A) and drops (B) (delivered by Agon Pharma), and tablets (C) in equal amount quantity, orally as a single dose, at an interval of at least five days. The pharmacokinetic parameters of the most important flavonoid glycosides: quercetin, kaempferol and isorhamnetin were established. The bioavailability was estimated using capsules as a standard formulation. Only the time to reach the peak concentration (t_{max}) of quercetin, kaempferol and isorhamnetin administered in the form of capsules, was significantly prolonged as compared with drops and tablets. Area under the curve (AUC) was the largest for formulation B for all the evaluated flavonoid glycosides, however the differences were not statistically significant. It is concluded that the three formulations of *Ginkgo biloba* extract are bioequivalent” (Wojcicki J, Gawronska-Szklarz B, Bieganski W, Patalan M, Smulski HK, Samochowiec L, Zakrzewski J. Pomeranian Medical Academy, Szczecin, Poland. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of flavonoid glycosides of *Ginkgo biloba* after a single oral administration of three formulations to healthy volunteers. Mater Med Pol 1995; 27: 141-6).

³⁸⁸ Pietta PG, Gardana C, Mauri PL, Maffei-Facino R, Carini M. CNR-ITBA, Milan, Italy. Identification of flavonoid metabolites after oral administration to rats of a *Ginkgo biloba* extract. J Chromatogr B Biomed Appl 1995; 673: 75-80.

³⁸⁹ Pietta PG, Gardana C, Mauri PL. CNR-ITBA, Milan, Italy. Identification of *Ginkgo biloba* flavonol metabolites after oral administration to humans. J Chromatogr B Biomed Appl 1997; 693: 249-55.

FARMACOLOGIA E MECCANISMO DI AZIONE

I lattoni terpenici del *Ginkgo biloba*, ginkolidi e bilobalide, risultano dei potenti e selettivi inibitori del PAF (Platelet Aggregation Factor). Il PAF è un autacoide proinfiammatorio, che svolge un ruolo di primaria importanza in molte condizioni patologiche, quali l'asma, lo shock, l'ischemia cardiaca e cerebrale, l'anafilassi, il rigetto di trapianti, alcune malattie renali e del SNC, etc. I ginkolidi – ed alcuni loro derivati sintetici – sono stati sviluppati come presidi terapeutici per alcune di queste patologie³⁹⁰. La specificità dei ginkolidi per i recettori del PAF appare così elevata che alcuni AA hanno suggerito l'aggregazione piastrinica da PAF come metodo per la standardizzazione biologica degli estratti di *Ginkgo biloba*³⁹¹.

I glicosidi gingkoflavonici ed i biflavoni del Gingko svolgono azione capillaroprotettrice (vitamina P-simile), stabilizzano le membrane cellulari ed impediscono la perossidazione lipidica e la formazione di radicali liberi³⁹².

Inoltre i molteplici costituenti del fitocomplesso del Gingko sono probabilmente dotati di altri meccanismi di azione, magari secondari o ancora non noti, che contribuiscono comunque all'azione globale della droga.

Le azioni integrate dei componenti del *Ginkgo biloba* conferiscono alla droga un ampio spettro farmacologico che interessa il sistema circolatorio – sia direttamente a livello delle cellule del sangue e delle pareti dei vasi sanguigni, sia a livello dei tessuti – e le strutture neuronali.

Gli effetti sulla circolazione includono il mantenimento della microcircolazione, la riduzione della viscosità del sangue, la protezione contro l'emolisi (cattura di radicali liberi), l'inibizione dell'aggregazione trombocitica e l'aumento della velocità di flusso. Gli effetti sulle pareti dei vasi includono il miglioramento del tono delle arteriole e delle vene, la regolazione dell'equilibrio trombossano/prostaciclinina, il miglioramento della funzionalità delle pareti dei capillari e la stabilizzazione della permeabilità capillare. L'effetto sui tessuti si manifesta con l'inibizione dell'edema citotossico da ischemia, l'aumento del consumo di ossigeno e dell'utilizzazione del glucosio, e la prevenzione della perossidazione lipidica mediante la neutralizzazione dei radicali liberi. Tutti questi effetti sono stati dimostrati da una serie di esperimenti sia *in vitro* che *in vivo* e da prove cliniche. Le prove tossicologiche hanno dimostrato la sicurezza della droga³⁹³.

³⁹⁰ “Ginkgolides are unique twenty-carbon terpenes, occurring naturally only in the roots and leaves of *Ginkgo biloba*. The molecules incorporate a tert-butyl group and six 5-membered rings, and are specific and potent antagonists of platelet-activating factor (PAF), a potent inflammatory autacoid. Studies in animal models with the most potent ginkgolide, BN 52021, and other specific PAF antagonists have demonstrated that PAF plays an important role in pathologies such as asthma, shock, ischemia, anaphylaxis, graft rejection, renal disease, CNS disorders and numerous inflammatory conditions. **Ginkgolides are now being developed as therapeutic agents and very promising results have been obtained in clinical trials on shock, organ preservation and thermal injury**” (Braquet P, Hosford D. Institut Henri Beaujour, Plessis-Robinson, France. *Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents*. *J Ethnopharmacol* 1991; 32: 135-9).

³⁹¹ “The determination of the inhibition of PAF (platelet-activating factor)-induced platelet aggregation has been proposed as a biological standardization method for commercially available *Ginkgo biloba* extracts by measuring the characteristic pharmacological effect of ginkgolides *in vitro*. The determination is specific for ginkgolides A, B, C, and J and is not influenced by other constituents present in *Ginkgo biloba* extracts. IC50 values of ginkgolide B can be used to standardize various *Ginkgo* extracts produced by special extraction methods with respect to equi-effective ginkgolide B contents” (Steinke B, Muller B, Wagner H. Institut für Pharmazeutische Biologie, Universität München, Federal Republic of Germany. *Biological standardization of Ginkgo extracts*. *Planta Med* 1993; 59: 155-60).

³⁹² *Acta Phytotherapeutica*, Vol. I, n.1.

³⁹³ *Ginkgo biloba – Reuter H.A., J. Phytoter. 4, 3-20, 1995/96.*

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il *Ginkgo biloba* sono:

Azione sul microcircolo (arteriole e capillari). Numerosi lavori sperimentali e clinici hanno messo in evidenza gli effetti del *Ginkgo biloba* sull'apparato cardiovascolare, sul tono della muscolatura liscia arteriolare, sul microcircolo capillare e venoso e sulle piastrine circolanti³⁹⁴. Ne derivano una serie di applicazioni terapeutiche in molte patologie cardiovascolari.

Il *Ginkgo biloba* risulta attivo dopo somministrazione orale. In soggetti con lesioni aterosclerotiche dell'arco aortico e delle arterie carotide e vertebrale la somministrazione di *Ginkgo biloba* determina un significativo aumento del microcircolo e della perfusione cerebrale³⁹⁵. Anche in 42 pazienti con alterazioni visco-elastiche del microcircolo il *Ginkgo* determina un aumento dose-dipendente del microcircolo cutaneo, dimostrato con l'esame ecografico Doppler³⁹⁶.

Somministrato a soggetti con cardiopatia ischemica, ipertensione e iperlipidemia, il *Ginkgo biloba* migliora le proprietà emoreologiche e riduce le concentrazioni plasmatiche di fibrinogeno, che rappresentano – se abnormemente elevate – uno degli indici più precisi di rischio tromboembolico imminente³⁹⁷.

Risulta di particolare interesse anche l'osservazione sperimentale che, dopo un trattamento per 6-8 settimane, il *Ginkgo biloba* determina una vasodilatazione del distretto cocleare ed antagonizza la riduzione del flusso cocleare indotta dall'acido salicilico, risultando

³⁹⁴ “Ginkgo biloba special extract exerts positive effects on hemorheology and platelet aggregation, is a free radical scavenger and possesses PAD antagonistic properties, protects against hypoxia and ischemia, hampers an experimentally induced cerebral edema, has favourable properties on neurotransmitters and enhances cerebral blood flow. Clinically [it] has proven favourable effects on intellectual deficiency, equilibrium disturbances and peripheral artery occlusions thus being a drug with a clear cut indication for these diseases” (Hitzenberger G. *Gesellschaft für klinische Pharmakologie, Wien. The effect of ginkgo biloba special extract (EGb 761, Tebofortan). Wien Med Wochenschr* 1992; 142: 371-9).

³⁹⁵ “15 patients with arteriosclerotic lesions in the extracranial brain arteries, randomly selected, were treated with an infusion of 250 ml physiological NaCl and 25 ml *Ginkgo biloba* extract... Perfusion increased significantly ($p \leq 0.01$) in response to *Ginkgo biloba* extract als composed with the response in the control group. **The results justify the administration of Ginkgo biloba extract in vascular diseases**” (Koltringer P, Eber O, Klima G, Rothlauer W, Wakonig P, Langsteiger W, Lind P. *Krankenhaus der Barmherzigen Bruder, Graz-Eggenberg. Microcirculation in parenteral Ginkgo biloba extract therapy. Wien Klin Wochenschr* 1989; 101: 198-200).

³⁹⁶ “In a randomized open clinical trial involving 42 patients with pathological visco-elasticity values, the effect of a single intravenous injection of 50, 100, 150 or 200 mg of the *Ginkgo biloba*.... on the microcirculation of the skin (Doppler flowmetry) and the visco-elasticity of whole blood was investigated.... **The present study thus confirms the positive effect of EGb 761 on the microcirculation and whole-blood visco-elasticity in patients with pathological visco-elasticity values**, already found in earlier studies, and shows it to be dependent on the dose employed” (Koltringer P, Langsteiger W, Klima G, Reisecker F, Eber O. *Abteilung für Neurologie und Psychiatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Bruder Graz-Eggenberg. Hemorheologic effects of ginkgo biloba extract EGb 761. Dose-dependent effect of EGb 761 on microcirculation and viscoelasticity of blood. Fortschr Med* 1993; 111: 170-2).

³⁹⁷ “20 outpatients with a long history of elevated fibrinogen levels and plasma viscosity, and a variety of underlying diseases [were treated with] the special *ginkgo biloba* extract, 240 mg tablets a day for a period of 12 weeks... **A significant improvement in the fibrinogen levels and hemorrheological properties was seen**. The medication can thus positively influence these cardiovascular risk factors over the long term” (Witte S, Anadere I, Walitzka E. *Medizinische Abteilung, Diakonissen-Krankenhaus Karlsruhe Ruppurr. Improvement of hemorheology with ginkgo biloba extract. Decreasing a cardiovascular risk factor. Fortschr Med* 1992; 110: 247-50).

potenzialmente utile nei soggetti con ipoperfusione cocleare (aterosclerosi del distretto vertebrale)³⁹⁸.

Le principali attività farmacologiche del *Ginkgo biloba* sono imputate ai ginkgolidi, che risultano dei potenti e selettivi inibitori del PAF. Ulteriori ipotesi sul meccanismo d'azione del *Ginkgo biloba* derivano dall'osservazione che, *in vivo*, il fitocomplesso riduce la contrazione della muscolatura liscia arteriolare indotta dall'aggregazione piastrinica, analogamente a quanto avviene con un inibitore selettivo dei recettori del trombossano (U63557). Questa analogia suggerisce che il *Ginkgo biloba* possa agire bloccando, oltre ai recettori del PAF, anche quelli per il trombossano. E' possibile anche che i componenti del Ginkgo abbiano un effetto diretto sulla muscolatura liscia vascolare³⁹⁹.

Il *Ginkgo biloba* è stato anche associato al Ginseng per il trattamento dei disturbi del microcircolo. Le proprietà emoreologiche di questa associazione sono state studiate in 10 volontari sani: il prodotto determina una riduzione della pressione sistolica anche a dosi moderate, ed una riduzione di quella diastolica e della frequenza cardiaca a dosi più elevate. Anche l'aggregazione piastrinica e la velocità eritrocitaria all'interno dei capillari hanno mostrato un significativo miglioramento⁴⁰⁰.

Da tutti questi dati farmacologici, sperimentali e clinici, deriva l'impiego terapeutico del *Ginkgo biloba* nelle arteriopatie periferiche di I e II grado (*claudicatio intermittens*), nella cardiopatia ischemica e nelle cerebrovasculopatie su base aterosclerotica; nel morbo di Raynaud e in altre patologie spastiche dei vasi.

Insufficienza cerebrovascolare. Il *Ginkgo biloba* trova indicazione nella malattia cerebrovascolare su base aterosclerotica e, particolarmente, nelle condizioni di cattiva perfusione delle arterie carotidee e vertebrali che si manifestano generalmente negli

³⁹⁸ "Ginkgo biloba extract (EGb 761) was administered orally for 4 or 6 weeks to healthy adult guinea pigs... **Post-mortem morphometric measurements of cochlear vessels in the spiral lamina revealed a vasodilating effect of the extract in four of ten animals following 6 weeks of treatment...** These findings indicate that EGb 761 may help to improve oxygenation in cochleas with compromised blood flow" (Didier A, Droy-Lefaix MT, Rousseau C, Cazals Y. Department of Otolaryngology, Kresge Hearing Research Institute, University of Michigan, Ann Arbor 48109-0506, USA. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on cochlear vasculature in the guinea pig: morphometric measurements and laser Doppler flowmetry. Eur Arch Otorhinolaryngol 1996; 253: 25-30).

³⁹⁹ "The effect of intravenously administered Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the vasospastic response to platelet activation has been assessed using a cutaneous flap preparation in anaesthetized mice... Collectively, these findings indicate that platelet factors can play a significant role in cutaneous vasospasm, and that EGb 761, via an action on the thromboxane pathway, could be useful in treating Raynaud's phenomenon and other vascular disorders which involve increased thromboxane production" (Stucker O, Pons C, Duverger JP, Drieu K, D'Arbigny P. CEROM, Paris, France. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the vasospastic response of mouse cutaneous arterioles to platelet activation. Int J Microcirc Clin Exp 1997; 17: 61-6).

⁴⁰⁰ "Gincosan is a combined preparation containing 60 mg ginkgo biloba and 100 mg ginseng, standardized of 24% ginkgo flavone glycosides and 4% ginsenosides. Hemorrhological and circulatory effect as well as blood pressure behavior after the administration of gincosan were studied in an acute trial on 10 voluntary subjects with a mean age of 26 years. Systolic blood pressure decreased significantly both for the large-dose (120 mg ginkgo biloba +200 mg ginseng) and low-dose administration (60 mg ginkgo biloba +100 mg ginseng). Diastolic blood pressure and heart rate decreased only in the high dosage group. The pathologically increased spontaneous platelet aggregation is reduced by both dosages. Erythrocyte velocity in nail fold capillaries increased significantly only in the high dosage group. The parallel group comparison of the high dosage and placebo group showed that they differ only significantly concerning the erythrocyte rigidity, erythrocyte velocity in nail fold capillaries and spontaneous platelet aggregation. A trend towards a decrease in the systolic blood pressure is revealed (p<0.1)" (Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E. Department of Clinical Hemostasiology and Transfusion Medicine, University of the Saarland, Homburg-Saar, Germany. Hemorrhological and circulatory effects of Gincosan. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992; 30: 97-102).

anziani con vertigini, ronzii auricolari, deficit delle funzioni cognitive (concentrazione e memoria), labilità emozionale, ridotta percezione sensoriale e minore resistenza alla fatica, etc.

Il *Ginkgo biloba* è stato infatti recentemente utilizzato con successo nel trattamento di pazienti con insufficienza cerebrovascolare (ICV) carotidea e/o vertebrale, e della relativa sintomatologia (deficit dell'attenzione e della memoria, depressione, etc).

Sono riportate in letteratura 40 sperimentazioni cliniche, delle quali almeno 8 sembrano condotte con metodologie appropriate (doppia cecità, controllo con placebo o farmaco di riferimento, criteri di efficacia validati, etc). In generale, il *Ginkgo* emerge come con un farmaco efficace nel trattamento dell'ICV: i suoi effetti sono superiori a quelli del placebo⁴⁰¹ e spesso sovrapponibili a quelli di farmaci utilizzati da anni in questa patologia⁴⁰².

La metanalisi condotta sulle 8 sperimentazioni cliniche che mostravano i criteri di qualità necessari, ha dimostrato l'efficacia terapeutica dell'estratto di *Ginkgo biloba* somministrato alla dose di 150 mg/die nella ICV e la sua superiorità rispetto al placebo⁴⁰³.

In una sperimentazione clinica in doppio cieco in 60 pazienti con ICV, il *Ginkgo biloba* alla posologia di 160 mg/die per 6 settimane, ha determinato un miglioramento della sintomatologia nel 66% dei pazienti, mentre un analogo risultato è stato ottenuto solo nel 20% dei pazienti trattati con placebo⁴⁰⁴.

⁴⁰¹ "By means of a critical review we tried to establish whether there is evidence from controlled trials in humans on the efficacy of *Ginkgo biloba* extracts in cerebral insufficiency. The methodological quality of 40 trials on *Ginkgo* and cerebral insufficiency was assessed using a list of predefined criteria of good methodology, and the outcome of the trials was interpreted in relation to their quality... **Positive results have been reported for *Ginkgo biloba* extracts in the treatment of cerebral insufficiency.** The clinical evidence is similar to that of a registered product which is prescribed for the same indication. However, further studies should be conducted for a more detailed assessment of the efficacy" (Kleijnen J, Knipschild P. Department of Epidemiology, University of Limburg, Maastricht, The Netherlands. *Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 352-8).

⁴⁰² "In a randomized trial lasting six weeks and involving 80 elderly patients with cerebrovascular disorders, the effectiveness and tolerance of dihydroergotoxine was compared with an extract of *Ginkgo biloba*. **On the basis of psychometric tests and assessment scales, it was shown that treatment with either substance improved the condition of the patients.** While, for the most part, intergroup comparison revealed no major statistically significant differences, such changes, affecting various parameters, were found during follow-up: more frequently within the dihydroergotoxine group than within the group treated with *Ginkgo biloba* extract" (Gerhardt G, Rogalla K, Jaeger J. *Arzt fur Allgemeinmedizin, Psychotherapie, Wendelsheim. Drug therapy of disorders of cerebral performance. Randomized comparative study of dihydroergotoxine and Ginkgo biloba extract. Fortschr Med* 1990; 108: 384-8).

⁴⁰³ "Eleven controlled clinical trials were evaluated in a meta-analysis in order to proof the effectiveness of the *ginkgo biloba* special extract LI 1370 (Kaveri forte). All included studies were placebo controlled randomized double blind studies, using in most of the cases a daily dosage of 150 mg extract. The requirements for the quality of the studies were the basic criteria for the performance of clinical drug tests analysed from the biometrical scope... **The analysis of the total score of clinical symptoms from all relevant studies indicated that 7 studies confirmed the effectiveness (*Ginkgo biloba* being better compared to placebo) while only one study was inconclusive (the medications were not different). This relation confirms the therapeutical effectiveness of *ginkgo biloba* regarding the clinical symptom complex.** Finally the parameter "global effectiveness" was evaluated" (Hopfenmuller W. Institut fur Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung, Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz. *Evidence for a therapeutic effect of *Ginkgo biloba* special extract. Meta-analysis of 11 clinical studies in patients with cerebrovascular insufficiency in old age. Arzneimittelforschung* 1994; 44: 1005-13).

⁴⁰⁴ "Sixty inpatients with cerebral insufficiency and the leading symptom depressive mood, were treated in a double-blind study for 6 weeks with a daily dose of 160 mg *Ginkgo biloba* extract or placebo... **In the *Ginkgo biloba* group, the overall number of improvements was significantly larger.** After 2 weeks the differences were marked for only a few of the symptoms; after 4 and 6 weeks in contrast, in 11 of the 12 symptoms. The largest number of improvements in the *Ginkgo-biloba* group was observed between the 2nd and 4th weeks of

Quando l'ICV colpisce il settore carotideo, uno degli aspetti clinici più rilevanti è l'insufficiente perfusione delle arterie retiniche che comporta un alterazione del visus e della sensibilità retinica alla luce. Venti quattro (24) pazienti con insufficienza cronica retinica sono stati trattati per 4 settimane, in doppio cieco, con due livelli di dose di *Ginkgo biloba* (80 e 160 mg/die), e con placebo.

Al termine del trattamento, nei pazienti trattati con la dose più alta di Ginkgo è stata osservata una significativa regressione dei disturbi del campo visivo, ed una riduzione dell'intensità luminosa soglia per l'attivazione retinica. I risultati di questo studio dimostrano che i danni provocati da una ischemia arteriosa retinica cronica possono essere reversibili, e che una significativa regressione dei sintomi può essere ottenuta con una posologia di 160 mg/die di *Ginkgo biloba*⁴⁰⁵.

Infine, in una popolazione di 72 pazienti ambulatoriali con ICV, è stato osservato un significativo miglioramento delle performance cognitive (memoria e apprendimento) nel gruppo trattato con *Ginkgo biloba* per 6 settimane. Al contrario, non è stato osservato alcun effetto nei pazienti trattati con placebo⁴⁰⁶. L'effetto sulla memoria e sull'apprendimento è confermato da un altro gruppo di ricercatori che, in pazienti con ICV e COPD, hanno osservato una significativa riduzione dei deficit della memoria nei soggetti trattati con *Ginkgo biloba* alla posologia di 120 mg/die, ma non in quelli trattati con placebo⁴⁰⁷.

treatment. In this period, **about two-thirds of the patients on Ginkgo-biloba, and about one-fifth of the patients on placebo showed improvements**" (Eckmann F. Landeskrankenhaus Schleswig. *Cerebral insufficiency: treatment with Ginkgo-biloba extract. Time of onset of effect in a double-blind study with 60 inpatients*. Fortschr Med 1990; 108: 557-60).

⁴⁰⁵ "The chronic cerebral retinal insufficiency syndrome in elderly patients is an organ specific expression of a generalized vascular cerebral deficiency... In the present study measurements were made with this method on 24 patients (4 men and 20 women with an age of 74.9 ± 6.9 years). The effect of the extract of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on the reversibility of visual field disturbances was tested using a randomized and double blind study-design in two phases and with two dose levels... The main parameter investigated in this study was the change in the luminous density difference threshold after therapy with EGb 761. In group B (EGb 761 dose 160 mg/day) a significant increase in retinal sensitivity was seen within 4 weeks ($p<0.05$). In the lower dose (80 mg EGb 761/day) group (A), this change in retinal sensitivity was first seen after increasing the dose to 160 mg/day ($p<0.01$). The relative sensitivity of damaged retinal areas was more strongly influenced than "healthy" areas. **The assessment by both doctors and patients of the general condition of the patients showed a significant improvement after the course of therapy.** The results presented here show that damage to the visual field by chronic lack of bloodflow are significantly reversible" (Raabe A, Raabe M, Ihm P. *Therapeutic follow-up using automatic perimetry in chronic cerebroretinal ischemia in elderly patients. Prospective double-blind study with graduated dose ginkgo biloba treatment (EGb 761)*. Klin Monatsbl Augenheilkd 1991; 199: 432-8).

⁴⁰⁶ "The effect of ginkgo biloba extract EGb 761 on basic parameters of mental performance [was studied in] seventy-two outpatients with cerebral insufficiency at three test centers... **Treatment with ginkgo biloba extract EGb 761 improves mental/mnestic performance**" (Grassel E. Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie, Universität Erlangen-Nürnberg. *Effect of Ginkgo-biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency*. Fortschr Med 1992; 110: 73-6).

⁴⁰⁷ "Eighteen patients with stable intermittent claudication were randomized in a double blind cross-over study comparing the effects of the *Ginkgo biloba* extract GB-8 at a dose of 120 mg o.d. with placebo. All patients were treated for three months with the active extract and three months with placebo... **In conclusion, our study has shown that treatment with the Ginkgo biloba extract GB-8 improves some cognitive functions in elderly patients with moderate arterial insufficiency**, whereas the extract did not change signs and symptoms of vascular disease in the patients" (Drabaeck H, Petersen JR, Winberg N, Hansen KF, Mehlsen J. Frederiksberg Hospital, klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling. *The effect of Ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication*. Ugeskr Laeger 1996; 158: 3928-31).

Deficit della memoria. L'ippocampo riveste un ruolo di primaria importanza nell'apprendimento e nella memoria associativa e, in particolare, risultano essenziali due vie nervose colinergiche: la via nucleo basale-corticale, che proietta alla corteccia frontale, e la via setto-ippocampale, che proietta all'ippocampo. Uno studio su frazioni di neuroni colinergici dell'ippocampo ha dimostrato che il *Ginkgo biloba*, alla concentrazione di 100 µg/ml, stimola la captazione di colina – il precursore dell'acetilcolina – da parte dei neuroni, aumentando la sintesi del neurotrasmettore⁴⁰⁸.

Sempre nell'ippocampo, il Ginkgo ha dimostrato di agire sui neuroni modificando la risposta intracellulare (“secondi messaggeri”) a stimuli nervosi. Quando sottoposti ad un ECS, i neuroni dell'ippocampo mostrano un aumento delle concentrazioni intracellulari di acidi grassi liberi (FFA) e diacilglicerolo (DAG), provenienti dall'attivazione della fosfolipasi C. Negli animali pretrattati con *Ginkgo biloba* l'accumulo di FFA all'interno della cellula è minore, l'aumento del DAG è ritardato nel tempo, ed il DAG che si forma è eliminato molto più rapidamente. Gli effetti del Ginkgo sono meno marcati nella corteccia cerebrale, e dimostrano un intervento sulla formazione dei secondi messaggeri⁴⁰⁹.

Sperimentalmente, l'estratto etanolico di *Ginkgo biloba* antagonizza l'amnesia indotta nel topo dalla scopolamina o dal sodio nitrito⁴¹⁰ e sempre nel topo l'estratto della droga, somministrato giornalmente per 4 settimane, facilita l'apprendimento di informazioni e l'elaborazione di un comportamento attivo⁴¹¹.

In un modello di apprendimento passivo, il Ginkgo previene l'effetto amnesico della scopolamina – un antagonista dell'acetilcolina che disturba la funzionalità dei neuroni colinergici - con una potenza che risulta sovrapponibile a quella di altri agenti anti-

⁴⁰⁸ “The effects of Ginkgo biloba extract (EGb) applied in vitro to hippocampal synaptosomes from young Wistar rats on the specific binding of [³H]hemicholinium-3 ([³H]HCh-3), high-affinity choline uptake (HACU) and activity of Na⁺,K(+)-ATPase were examined. **EGb at a concentration of 100 µg/ml markedly elevated the specific binding of [³H]HCh-3 (to 306%) and moderately elevated HACU values (to 115%)**” (Kristofikova Z; Klaschka J. *Psychiatric Center Prague, Czech Republic. In vitro effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the activity of presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus. AADE Ed J* 1997; 8: 43-8).

⁴⁰⁹ “The effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) treatment (100 mg/kg/day, per os, for 14 days) on electroconvulsive shock (ECS)-induced accumulation of free fatty acids (FFA) and diacylglycerols (DAG) was analyzed in rat cerebral cortex and hippocampus... **This study shows that EGb 761 treatment affects, with high selectivity, lipid metabolism and lipid-derived second messenger release and removal in the hippocampus, while affecting to a lesser extent the cerebral cortex**” (Rodriguez de Turco EB, Droy-Lefaux MT, Bazan NG. *Louisiana State University Medical Center School of Medicine, New Orleans 70112. Decreased electroconvulsive shock-induced diacylglycerols and free fatty acid accumulation in the rat brain by Ginkgo biloba extract (EGb 761): selective effect in hippocampus as compared with cerebral cortex. J Neurochem* 1993; 61: 1438-44).

⁴¹⁰ “**The study has shown that the extracts from leaves of Ginkgo biloba can significantly improve the NaNO₂ and scopolamine induced impaired memory in mice.** The potency of the ethanolic extract is greater than that of the aqueous extract” (Chen C, Jin RM, Li Y, Sheng Y, Zhou M, Chen S, Zhou Z. *Shanghai College of Traditional Chinese Medicine. Improvement of memory in mice by extracts from leaves of Ginkgo biloba L. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 1991; 16: 681-3, 704).

⁴¹¹ “The effects of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on acquisition, performance, and retention of mice in an appetitive operant conditioning were investigated... **The results indicated that Ginkgo biloba facilitated memory processes.** EGb 761 quickened the acquisition and improved the performance of the two-response sequence: The number of correct responses was increased and correct responses were performed more frequently in the most effective manner” (Winter E. *AG Verhaltensphysiologie, Fachbereich Biologie der Philipps-Universität Marburg, F.R.G. Effects of an extract of Ginkgo biloba on learning and memory in mice. Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 109-14).

demenza, ma con una migliore tollerabilità⁴¹². Il *Ginkgo biloba* è stato utilizzato con successo anche in associazione al *Panax ginseng* nel trattamento delle amnesie sperimentali nel ratto⁴¹³.

Questi dati farebbero pensare ad una azione del *Ginkgo biloba* sulla funzionalità dei neuroni colinergici, ma anche altre attività del fitocomplesso potrebbero contribuire agli effetti sulla memoria. E' dimostrato, infatti, che nel ratto anziano la fluidità delle membrane neuronali è ridotta e che esiste un parallelismo fra fluidità di membrana e grado di compromissione delle funzioni cognitive. Inoltre, l'attività ossidante dei radicali liberi contribuisce moltissimo alla perdita della normale fluidità di membrana. Alcuni AA hanno mostrato una correlazione fra attività antiamnesia del *Ginkgo biloba* nel ratto anziano, attività antiossidante del fitocomplesso e fluidità di membrana⁴¹⁴. Un'attività simile è stata osservata nei confronti del danno neuronale indotto da agenti perossidativi⁴¹⁵.

Sulla base di questi dati sperimentali, il *Ginkgo biloba* viene pertanto utilizzato nel trattamento dei deficit della memoria recente, dell'attenzione ed di altre funzioni cognitive.

Disturbi audiovestibolari. Alcuni AA hanno osservato che la somministrazione di *Ginkgo biloba* nell'animale da esperimento facilita il recupero di meccanismi compensativi dopo neurectomia vestibolare (VIII° nervo cranico). Gli stessi AA

⁴¹² "Amnesia can be induced in rats in the passive avoidance paradigm by administration of scopolamine, a central muscarinic receptor antagonist. Tacrine or galanthamine, inhibitors of acetylcholinesterase, given in conjunction with scopolamine partially reversed the scopolamine-induced deficit in passive avoidance performance... **Piracetam, an extract of *Ginkgo biloba*, dihydroergocristine and a combination of raubasine with dihydroergocristine, all attenuated the amnesia induced by scopolamine**" (Chopin P, Briley M. Centre de Recherche Pierre Fabre, Castres, France. Effects of four non-cholinergic cognitive enhancers in comparison with tacrine and galanthamine on scopolamine-induced amnesia in rats. *Psychopharmacology* 1992; 106: 26-30).

⁴¹³ "In experiments on young (aged 3 months) and old (aged 26 months) rats, using some conditioned-reflex methods with punishment or positive reinforcement for active and passive avoidance (shuttle-box, step-down, step-through, and water maze), we studied the effects of the standardized extracts of *Panax ginseng* (G115), *Ginkgo biloba* (GK501) and their combination Gincosan (PHL-00701)... **The results suggest that the *Panax ginseng* G115 and the *Ginkgo biloba* GK501 extracts possess properties similar in every respect to those of nootropic drugs.** The favorable effects on learning and memory of the combination of G115 plus GK501 and the other pharmacological activities inherent in the extracts characterize this combination, offered as Gincosan as a particularly promising drug in geriatric practice" (Petkov VD, Kehayov R, Belcheva S, Konstantinova E, Petkov VV, Getova D, Markovska V. Institute of Physiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia. Memory effects of standardized extracts of *Panax ginseng* (G115), *Ginkgo biloba* (GK 501) and their combination Gincosan (PHL-00701). *Planta Med* 1993; 59: 106-14).

⁴¹⁴ "Decreases in cell membrane fluidity may be a major mechanism of age-related functional decline. A prime cause for the decline of membrane fluidity may be the presence of free radicals. ***Ginkgo biloba* extract EGB 761 protects neuronal cell membranes from free radical damage in vitro...** Taken together, these results indicate that EGB 761 independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity" (Stoll S, Scheuer K, Pohl O, Muller WE. Central Institute for Mental Health, Section Psychopharmacology, Mannheim, Germany. *Ginkgo biloba* extract (EGB 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 144-9).

⁴¹⁵ "Effect of *Ginkgo biloba* extract was examined on dissociated rat cerebellar neurons suffering from oxidative stress induced by hydrogen peroxide using a flow cytometer and ethidium bromide... **Results implicate *G. biloba* extract as a potential agent in protecting the neurons suffering from oxidative stress induced by hydrogen peroxide**" (Oyama Y, Chikahisa L, Ueha T, Kanemaru K, Noda K. Laboratory of Cell Signaling (Pharmacology), Faculty of Integrated Arts and Sciences, University of Tokushima, Japan. *Ginkgo biloba* extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res* 1996; 712: 349-52).

suggeriscono che il Ginkgo possa avere attività neurotrofica e/o neuritogenica⁴¹⁶. In una seconda serie di esperimenti nella cavia, la droga ha mostrato un effetto eccitatorio sui nuclei vestibolari laterali, che può compensare la sindrome dovuta alla lesione unilaterale dei recettori otolitici. Gli AA concludono suggerendo l'uso del *Ginkgo biloba* nel trattamento di pazienti con disturbi vestibolari⁴¹⁷. La componente attiva dell'estratto sembra risiedere nella frazione non-terpenica⁴¹⁸. L'analisi dei risultati clinici ottenuti sembra confermare l'efficacia terapeutica del *Ginkgo biloba* nella compensazione di deafferentazioni vestibolari⁴¹⁹.

Inoltre, una sperimentazione clinica controllata ha studiato gli effetti della droga in 80 pazienti con perdita improvvisa dell'udito su base vascolare. Il fitocomplexo è stato confrontato con naftidrofurile, un antibiotico urinario con attività antiserotoninergica e vasodilatatrice. La media di pazienti che recuperano dopo 1 anno è di circa il 40%. Dopo 3 settimane di trattamento, gli esami audiometrici hanno mostrato una leggera superiorità del *Ginkgo biloba* sul naftidrofurile, senza significatività statistica. Tuttavia, il *Ginkgo biloba* è risultato molto meglio tollerato del naftidrofurile⁴²⁰.

⁴¹⁶ “The effects of administration of an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on vestibular compensation was studied in unilateral vestibular neurectomized cats... These results clearly demonstrate that EGb 761 acts on recovery mechanisms considered as key processes in vestibular compensation. They suggest that this substance would possess neurotrophic and/or neuritogenic properties improving functional recovery after CNS injury” (Lacour M, Ez-Zaher L, Raymond J. Laboratoire de Psychophysiolgie, Universite de Provence, URA CNRS 372 Centre de St. Jerome, Marseille. Plasticity mechanisms in vestibular compensation in the cat are improved by an extract of Ginkgo biloba (EGb 761). *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 367-79).

⁴¹⁷ “Previous studies have demonstrated that the administration of Ginkgo biloba extract (EGb 761) improves the compensation of the vestibular syndrome induced by transection of the VIIIth nerve... This result supports the hypothesis that EGb 761 has a direct excitatory effect on the lateral vestibular nuclei (LVN) neurons... These data help to explain the therapeutic effects of EGb 761 during vestibular syndromes and strongly suggest an impact at the neuronal level” (Yabe T, Chat M, Malherbe E, Vidal PP. Laboratoire de Physiologie Neurosensorielle, CNRS, Paris, France. Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the guinea pig vestibular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 42: 595-604).

⁴¹⁸ “Locomotor balance recovery after unilateral vestibular neurectomy has been found strongly accelerated in the cat when the animals received a postoperative treatment with Ginkgo biloba Extract (EGb 761:50 mg/kg/d, i.p.), a result due to the improvement of plasticity mechanisms involved in vestibular compensation... These data confirm that EGb 761 treatment serves as useful therapy in supporting brain functional recovery in this animal model of vestibular compensation and lead to a more precise understanding of the biochemical component that is active in this recovery process” (Tighilet B, Lacour M. Laboratoire de Neurobiologie des Restaurations Fonctionnelles, Universite Aix-Marseille I, France. Pharmacological activity of the Ginkgo biloba extract (EGb 761) on equilibrium function recovery in the unilateral vestibular neurectomized cat. *J Vestib Res* 1995; 5: 187-200).

⁴¹⁹ “Unilateral vestibular deafferentation (UVD) causes ocular motor and postural disorders, some of which disappear over time in a process of behavioral recovery known as vestibular compensation... It is concluded that the evidence supporting the efficacy of the melanotropic peptides and the Ginkgo Biloba extract EGb 761 in accelerating compensation is the most convincing; by comparison, the evidence relating to the effects of calcium antagonists on vestibular compensation is more controversial” (Smith PF, Darlington CL. Department of Psychology, University of Otago, Dunedin, New Zealand. Can vestibular compensation be enhanced by drug treatment? A review of recent evidence. *J Vestib Res* 1994; 4: 169-79).

⁴²⁰ “80 patients with idiopathic sudden hearing loss existing no longer than 10 days were included in a randomised reference-controlled study. The therapeutic value of Ginkgo EGb 761 (Tebonin) + HAES was compared to that of Naftidrofuryl (Dusodril)+HAES... After one week of observation, 40% of the patients in each group showed a complete remission of hearing loss... After two and three weeks of observation, measuring the relative hearing gain, there was a significant borderline benefit of EGb 761 ($p = 0.06$) without any side effects. Some patients of the reference group developed side effects such as orthostatic dysregulation or headache or sleep disturbances. Minimising side effects should be one of the most important goals in therapy of sudden

Demenza senile, demenza vascolare e morbo di Alzheimer. L'osservazione che il *Ginkgo biloba* migliora le amnesie tipiche di alcune forme di insufficienza cerebrovascolare (demenza aterosclerotica), ha aperto il campo allo studio del Ginkgo anche per altre forme di insufficienza delle funzioni cognitive.

Il Ginkgo è risultato efficace nei soggetti con demenza o altri tipi di deficit della memoria, ed è raccomandato da molti AA come nootropo di prima scelta, specialmente in considerazione della sua elevata tollerabilità⁴²¹. L'attenuazione dei fenomeni amnesici – specialmente a carico della memoria recente – può contribuire moltissimo al miglioramento anche degli aspetti psicologici legati all'invecchiamento cerebrale e alla demenza⁴²².

Una sperimentazione clinica randomizzata in doppio cieco, ha studiato gli effetti del placebo e del *Ginkgo biloba* – alla posologia di 240 mg/die per 24 settimane – in 216 pazienti affetti da morbo di Alzheimer (AD) o demenza multiinfartuale (MID). I test psicométrici utilizzati per la valutazione delle performance cognitive (apprendimento, associazione, memoria a breve termine, etc) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa a favore dei pazienti trattati con la droga, dimostrando l'efficacia terapeutica del fitocomplexo⁴²³.

Altri 27 pazienti con deficit della memoria recente, sono stati trattati per 6 mesi con *Ginkgo biloba*: anche in questa sperimentazione è stata osservata una significativa differenza di risultati fra i pazienti trattati con il fitocomplexo e quelli trattati con

hearing loss until the efficiency of infusion therapy is proved" (*Hoffmann F, Beck C, Schutz A, Offermann P. Universitäts-HNO-Klinik Freiburg im Breisgau. Ginkgo extract EGb 761 (tenobin)/HAES versus naftidrofuryl (Dusodril)/HAES. A randomized study of therapy of sudden deafness. Laryngorhinootologie 1994; 73: 149-52.*)

⁴²¹ "According to the latest research the therapy of dementia includes following strategies: above all there is a necessity for thoroughly diagnostic tests to exclude diseases which secondary induce reduced brain function. **The early onset of non pharmacological treatments e.g. "brain-jogging" is essential. Pharmacological therapy with nootropics (e.g. Codergocrin, Nicergolin, Ginkgo biloba, Piracetam, Pyritinol, Naftidrofuryl) is recommended as early as possible**, because they have no relevant side effects" (*Reisecker F. Neurologisch-psychiatrischen Abteilung, Krankenhäuser, Barmherzigen Bruder-Graz-Eggenberg. Therapy approaches in cerebral cognitive deficits: neuropsychiatric aspects. Wien Med Wochenschr 1996; 146: 546-8*).

⁴²² "In contrast to other kinds of psychotropic drugs, nootropics or cognition enhancing drugs may be indicated, not for the direct treatment of the pathology itself, but for improving or restoring the remaining brain functions... L. Israel examined in two placebo-controlled studies the effects of either 160 mg/d of ginkgo biloba extractum (GBE) or piracetam 2.4 or 4.8 g/d, combined with a memory training program, in nondemented patients complaining of memory problems. **The results of both studies suggest that nootropic drug treatment and memory training have each an effect on different cognitive functions and, hence, are complementary**" (*Deberdt W. UCB Pharma, Chemin du Forest, Braine-l'Alleud, Belgium. Interaction between psychological and pharmacological treatment in cognitive impairment. Life Sci. 1994. 55(25-26). P 2057-66*).

⁴²³ "The efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients with presenile and senile primary degenerative dementia of the Alzheimer type (DAT) and multi-infarc dementia (MID) according to DSM-III-R was investigated in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. After a 4-week run-in period, 216 patients were included in the randomized 24-week treatment period. These received either a daily oral dose of 240 mg EGb 761 or placebo... The frequency of therapy responders in the two treatment groups differed significantly in favor of EGb 761, with p < 0.005 in Fisher's Exact Test. The intent-to-treat analysis of 205 patients led to similar efficacy results. **Thus, the clinical efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type and multi-infarc dementia was confirmed. The investigational drug was found to be well tolerated**" (*Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Department of Gerontopsychiatry, Free University Berlin, Germany. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarc dementia. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 47-56*).

placebo⁴²⁴.

Diciotto (18) pazienti con demenza senile hanno ottenuto un notevole miglioramento della loro performance in test psicométrici, quando trattati con dosi, anche relativamente alte, di *Ginkgo biloba*⁴²⁵.

In un'altra sperimentazione clinica, condotta per 1 anno su pazienti con demenza e morbo di Parkinson, l'efficacia del Ginkgo sulle funzioni cognitive è stata dimostrata, oltre che dai test psicométrici, anche da valutazioni oggettive, quali le registrazioni EEGrafiche, la mappa dinamica cerebrale, etc⁴²⁶. In particolare, uno studio in doppio cieco ha dimostrato l'attivazione dei neuroni ippocampali da parte del *Ginkgo biloba*, il quale – somministrato alla dose di 120 mg nel paziente con demenza aterosclerotica – è in grado di incrementare i potenziali cerebrali (EEC) evocati con una stimolazione acustica⁴²⁷.

⁴²⁴ "Thirty-one patients over the age of 50 years and showing a mild to moderate degree of memory impairment entered a 6-month double-blind, placebo controlled, parallel group design study to assess the effects of a standardized Ginkgo biloba extract (containing 24% flavonoid glycosides and 6% terpenes) on cognitive function. Patients were allocated at random to receive oral doses of 40 mg Ginkgo biloba extract or identical placebo 3-times daily... **Statistical analysis of the data as compared to baseline suggests that Ginkgo biloba extract had a beneficial effect on cognitive function in this group of patients.** Performance on the Digit Copying sub-test of the Kendrick battery was significantly improved at both 12 and 24 weeks, while the median speed of response on a computerized version of a classification task also showed a significant superiority over placebo at 24 weeks" (*Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. Department of Geriatric Medicine, Whittington Hospital, London, England. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. Curr Med Res Opin 1991; 12: 350-5*).

⁴²⁵ "The subjects of this double-blind study were 18 elderly men and women (mean age, 69.3 years) with slight age-related memory impairment. In a crossover-study design, each subject received placebo or an extract of Ginkgo biloba (EGb 761) (320 mg or 600 mg) 1 hour before performing a dual-coding test that measures the speed of information processing; the test consists of several coding series of drawings and words presented at decreasing times of 1920, 960, 480, 240, and 120 ms. The dual-coding phenomenon (a break point between coding verbal material and images) was demonstrated in all the tests. After placebo, the break point was observed at 960 ms and dual coding beginning at 1920 ms. **After each dose of the ginkgo extract, the break point (at 480 ms) and dual coding (at 960 ms) were significantly shifted toward a shorter presentation time, indicating an improvement in the speed of information processing**" (*Allain H, Raoul P, Lieury A, LeCoz F, Gandon JM, d'Arbigny P. Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Biotrial S.A., Rennes, France. Effect of two doses of ginkgo biloba extract (EGb 761) on the dual-coding test in elderly subjects. Clin Ther 1993; 15: 549-58*).

⁴²⁶ "The efficacy of the Ginkgo biloba extract was not only found clinically or in standardised ratings but also documented by objective data, obtained by a computerized EEG method, the DYNAMIC BRAIN MAPPING and BRAIN FUNCTION MONITORING SYSTEM (Dr. T. Itil, New York). A one year open trial comprise 25 parkinson patients with additional signs of SDAT... **it might be that these changes are reversible by an adequate nootropic treatment. Further studies and treatment experiences must confirm these preliminary findings**" (*Funfgeld EW. Faculty of the University of Marburg, FRG. A natural and broad spectrum nootropic substance for treatment of SDAT: the Ginkgo biloba extract. Prog Clin Biol Res 1989; 317: 1247-60*).

⁴²⁷ "Extracts from the leaves of Ginkgo biloba have been suggested to be useful in the treatment of various symptoms of impaired brain functions in advanced age. To elucidate specific mechanisms of the possible clinical benefit, the effects of Ginkgo biloba extract Ginkobene on cognitive information-processing were investigated by means of long-latency auditory event-related potentials. In a double-blind placebo-controlled study, 48 patients (29 women and 19 men) aged between 51 and 79 years with the diagnosis of age-associated memory impairment had 57 days' treatment with a daily dosage of 3 x 40 mg Ginkobene or placebo... When compared to the placebo group, in the Ginkobene group no consistent and unequivocal changes on N1, P2, N2, and P300 amplitudes or on N1, P2, and N2 latencies were observed. P300 latency was shortened by 31 ms, 38 ms, and 32 ms in the Ginkgo biloba group after acute, chronic, and superimposed drug administration. It may therefore be hypothesized that the decrease of P300 latency in the Ginkgo biloba group may reflect shorter stimulus-evaluation time" (*Semlitsch HV, Anderer P, Saletu B, Binder GA, Decker KA. Department of Psychiatry, University of Vienna, Austria. Cognitive psychophysiology in nootropic drug research: effects of*

Altri AA riportano l'esperienza di 36 pazienti affetti da "sindrome organica cerebrale" rappresentata da vertigini e perdita della memoria e dell'attenzione. La posologia del *Ginkgo biloba* è stata di 120 mg/die per 8 settimane. Durante lo studio ed al termine del trattamento è stata osservata una significativa differenza rispetto ai pazienti trattati con placebo, per quanto riguarda i test psicométrici (Wiener Determination Test e Number Connection Test)⁴²⁸.

Il *Ginkgo biloba* è stato somministrato anche per via endovenosa nel trattamento della demenza aterosclerotica: alla posologia di 40 mg i.v. per 4 giorni alla settimana per 4 settimane, il fitocomplexo ha dimostrato una significativa attività sulla memoria in confronto con placebo⁴²⁹.

C'è infine un ultimo aspetto dell'invecchiamento cerebrale da considerare. Nel ratto anziano è dimostrata una diminuzione del numero e del binding dei recettori 5HT_{1A}. Il trattamento prolungato con *Ginkgo biloba* del ratto anziano ripristina la funzionalità di questi recettori, mentre non ha alcun effetto nel ratto giovane. Inoltre, *in vivo* il *Ginkgo* stimola l'uptake della 5-idrossitriptamina in sinaptosomi di corteccia cerebrale di ratto⁴³⁰.

Un effetto simile è descritto sui recettori α₂ adrenergici cerebrali, che risultano diminuiti nel ratto anziano. Un trattamento cronico con *Ginkgo biloba* non modifica la densità di questi recettori nel ratto giovane, mentre ne determina un aumento del 28% circa nel ratto

Ginkgo biloba on event-related potentials (P300) in age-associated memory impairment. Pharmacopsychiatry 1995; 28: 134-42).

⁴²⁸ "Thirty-six patients with classical symptoms of organic syndrome were recruited into a placebo-controlled double-blind trial in which the therapeutic effect of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 was measured by the following objective criteria: quantified EEG, saccadic eye movements and psychometric tests (Wiener Determination Test, Number Connection Test). Following 2 weeks' wash-out, 40 mg. EGb 761 was administered 3 times daily (= 120 mg daily dose) for 8 weeks. The control group received placebo capsules of identical external appearance... **A highly significant difference could already been seen after 4 weeks of therapy and also after 8 weeks in the results of both the saccadic test and the psychometric tests compared to the placebo control group.** Saccade duration was shortened and the latency reduced. **In parallel, the number of correct answers given in the Wiener Determination Test and Number Connection Test increased significantly compared to the control group**" (*Hofferberth B. Klinik fur Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf. The effect of *Ginkgo biloba* extract on neurophysiological and psychometric measurement results in patients with psychotic organic brain syndrome. A double-blind study against placebo. Arzneimittelforschung 1989; 39: 918-22*).

⁴²⁹ "In a placebo-controlled, randomized, double-blind clinical trial, 40 patients with a mean age of 68 (± 12.5) years suffering from moderate dementia (Alzheimer, vascular, or mixed type) according to DSM-III-R criteria were included... Thus clinical efficacy of EGb 761 could be shown on three planes of assessment: the behavioral, the psychopathologic and the psychometric plane. **It could be confirmed that, in patients with moderate dementia, short-term intravenous infusion therapy with EGb 761 results in an improvement of psychopathology and cognitive performance, which is reflected in an increased ability to cope with the demands of daily living**" (*Haase J, Halama P, Horr R. Universitätsklinikum Charité Klinik für Innere Medizin, Berlin. Effectiveness of brief infusions with *Ginkgo biloba* Special Extract EGb 761 in dementia of the vascular and Alzheimer type. Z Gerontol Geriatr 1996; 29: 302-9*).

⁴³⁰ "The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) added to a synaptosomal fraction prepared from mice cerebral cortex modified [³H]5-hydroxytryptamine ([³H]5-HT) uptake in a biphasic manner. **Between 4 and 16 µg mL⁻¹ EGb 761 increased significantly the [³H]5-HT uptake (maximum + 23%)**... Since at the usual therapeutic doses of EGb 761, the effective concentrations of the components responsible for this increase are likely to be reached in the brain, one may suggest that this effect could contribute to the therapeutic effect of EGb 761" (*Ramassamy C, Christen Y, Clostre F, Costentin J. Unité de Neuropsychopharmacologie Experimentale, U.R.A. 1170 du C.N.R.S., Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen, Saint-Etienne du Rouvray, France. The *Ginkgo biloba* extract, EGb761, increases synaptosomal uptake of 5-hydroxytryptamine: in-vitro and ex-vivo studies. J Pharm Pharmacol 1992; 44: 943-5*).

anziano⁴³¹.

E' probabile che gli effetti della droga non siano specifici per un recettore, ma siano la conseguenza di un effetto sulla fluidità e sulla funzionalità della membrana cellulare. E' probabile anche che la risposta terapeutica al trattamento con *Ginkgo biloba* del paziente con demenza senile o aterosclerotica sia il risultato integrato degli effetti sui recettori⁴³² - soprattutto dei recettori del PAF - e dell'attività antiossidante del fitocomplesso⁴³³.

Arteriopatia cronica ostruttiva periferica (“claudicatio intermittens”). Il *Ginkgo biloba* è stato utilizzato con successo nell'arteriopatia cronica ostruttiva periferica (COPD; “*claudicatio intermittens*”). L'efficacia terapeutica è documentata da diversi lavori clinici in doppio cieco, controllati con placebo.

Una metanalisi di 5 sperimentazioni cliniche controllate vs. placebo in pazienti con arteriopatia periferica, ha dimostrato l'attività del Ginkgo nel migliorare la circolazione degli arti inferiori ed incrementare la distanza di camminamento in assenza di dolore⁴³⁴. Una analoga metanalisi condotta su 10 sperimentazioni cliniche con criteri di qualità e di metodologia adeguati, ha ulteriormente dimostrato la superiorità del *Ginkgo biloba* sul

⁴³¹ “[³H]Rauwolscine binding to α2-adrenoceptors in cerebral cortex and hippocampus membranes of young (4 months) and aged (24 months) Wistar rats has been investigated... **Chronic treatment with Ginkgo biloba extract did not alter [³H]rauwolscine binding in the hippocampus of young rats, but significantly increased (28%) the [³H]rauwolscine binding density in aged rats.** These data confirm the previously described age-related noradrenergic alteration and suggest that noradrenergic activity in aged rats is more susceptible to Ginkgo biloba extract treatment” (*Huguet F, Tarrade T. INSERM U. 316, Tours, France. 2-adrenoceptor changes during cerebral ageing. The effect of Ginkgo biloba extract. J Pharm Pharmacol 1992; 44: 24-7.*)

⁴³² “Investigation of [³H]8-hydroxy-2(di-n-propylamino)tetralin binding to 5-HT1A receptors in cerebral cortex membranes of Wistar rats showed that the maximal number of binding sites (Bmax) was reduced significantly (22%) in aged (24-month-old) as compared with young (4-month-old) animals... **Together with data in the literature, they also suggest a restorative effect in aged rats, associated with decreased receptor density resulting from the protective action of Ginkgo biloba extract treatment on neuronal membrane**” (*Huguet F, Drieu K, Piriou A. Institut des Xenobiotiques, Faculte de Medecine et de Pharmacie, Poitiers, France. Decreased cerebral 5-HT1A receptors during ageing: reversal by Ginkgo biloba extract (EGb 761). J Pharm Pharmacol 1994; 46: 316-8.*)

⁴³³ “Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) is an ancient Chinese tree which has been cultivated and held sacred for its health-promoting properties. **There is substantial experimental evidence to support the view that Ginkgo biloba extracts have neuroprotective properties under conditions such as hypoxia/ischemia, seizure activity and peripheral nerve damage...** Taken together, the evidence suggests that Ginkgo biloba extracts are worthy of further investigation as potential neuroprotectant agents” (*Smith PF, MacLennan K, Darlington CL. Department of Pharmacology, School of Medical Sciences, University of Otago Medical School, Dunedin, New Zealand. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). J Ethnopharmacol 1996; 50: 131-9.*)

⁴³⁴ “... the methods of meta-analysis are applied to controlled clinical trials with Ginkgo biloba extract EGb 761 in patients with peripheral arterial disease. Included were 5 placebo-controlled clinical trials with similar design and inclusion criteria. In all studies treatment effect was quantified by the increase of walking distance (measured in standardized treadmill exercise). The effect value of EGb 761 treatment was expressed by the standardized mean difference in walking distance increase between EGb 761 and placebo, standardized by the standard deviation. It could be shown that this effect value is homogeneous in all trials. The global effect size was estimated as 0.75. This means that the mean increase in walking distance achieved by EGb 761 is 0.75 times of the standard deviation higher than that achieved by placebo. This value is highly significant different from zero. **So the meta-analysis revealed a highly significant therapeutic effect of EGb 761 for the treatment of peripheral arterial disease**” (*Schneider B. Institut fur Biometrie, Medizinische Hochschule Hannover. Ginkgo biloba extract in peripheral arterial diseases. Meta-analysis of controlled clinical studies. Arzneimittelforschung 1992; 42: 428-36.*)

placebo nel trattamento di pazienti con COPD⁴³⁵.

Nel primo lavoro, 20 pazienti con COPD di stadio II della classificazione di Leriche-Fontaine, sono stati trattati con placebo o *Ginkgo biloba* per 2 mesi. L'efficacia è stata valutata sulla base del "Treadmill test" (la distanza di camminamento in assenza di dolore) e della pressione transcutanea di ossigeno (TcPO₂), indice diretto di perfusione ematica periferica. Al termine del trattamento è stata osservata una significativa differenza nei parametri di efficacia, a favore dei pazienti trattati con *Ginkgo biloba*⁴³⁶.

In un'altra sperimentazione clinica controllata in doppio cieco, il Ginkgo è stato confrontato con placebo in 60 pazienti con COPD stazionaria. Durante lo studio ed al termine del trattamento, è stato osservato un significativo miglioramento della distanza di camminamento (Treadmill test) nei pazienti trattati con *Ginkgo biloba*, ma non in quelli trattati con placebo. L'indice di Windsor (rapporto fra pressione sistolica brachiale e crurale) non ha mostrato significative modificazioni, indicando come l'effetto benefico del Ginkgo sia dovuto ad un miglioramento del microcircolo e della perfusione tissutale, in assenza di modificazioni emoreologiche del macrocircolo⁴³⁷.

⁴³⁵ "The aim of this systematic review was to evaluate the effectiveness of ginkgo biloba in the treatment of intermittent claudication. A Medline-search identified ten controlled trials on the subject... **All the studies implied that ginkgo biloba is an effective therapy for intermittent claudication.** This hypothesis should be confirmed in further trials employing meticulous methodology. Furthermore it would also be important to determine whether oral ginkgo biloba can be usefully combined with walking exercise" (Ernst E. Postgraduate Medical School, University of Exeter/UK. *Ginkgo biloba in treatment of intermittent claudication. A systematic research based on controlled studies in the literature. Fortschr Med* 1996; 114: 85-7).

⁴³⁶ "In a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of 20 patients, the antiischemic effect of Ginkgo biloba Extract was studied by measuring the transcutaneous partial pressure of oxygen (TcPo₂) during exercise... Twenty patients between the ages of forty-four and seventy-three years suffering from claudicating atherosclerotic arterial occlusive disease in stage II according to the Leriche and Fontaine classification, diagnosed for more than a year and stable for three months, were included... At the end of this preinclusion period, the eligibility criteria were checked and the patients were randomized to two treatment groups. The first group received 320 mg per day of EGb 761 for four weeks and the second group received placebo... **In a comparison of the differences before and after treatment, the areas of ischemia decreased by 38% in the EGb 761 group but remained essentially stable (+5%) in the placebo group.** This difference between groups is significant ($F [1,18] = 4.91$; $P = 0.04$) and the 95% confidence interval for the difference ranges from 0.89 to 3.87. **This study confirmed significantly the rapid antiischemic action of EGb 761 and its value in the management of peripheral arterial occlusive disease at the stage of intermittent claudication**" (Mouren X, Caillard P, Schwartz F. Department of Vascular Exploration, Hopital Tenon, Paris, France. *Study of the antiischemic action of EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease by TcPo₂ determination. Angiology* 1994; 45: 413-7).

⁴³⁷ "This monocenter, randomized, placebo-controlled double-blind study with parallel-group comparison was carried out in order to demonstrate the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 on objective and subjective parameters of the walking performance in trained patients suffering from peripheral arterial occlusive disease in Fontaine stage IIb. In total 60 patients were recruited (42 men; aged 47-82 years) with angiographically proven peripheral arterial occlusive disease of the lower extremities and an intermittent claudication existing for at least 6 months. No improvement had been shown despite consistent walking training and a maximum pain-free walking distance on the treadmill of less than 150 m was recorded at the beginning of the study. The therapeutic groups were treated with either Ginkgo biloba special extract EGb 761 at a dose of 3 times 1 film-coated tablet of 40 mg per day by oral route or placebo over a duration of 24 weeks following a two-week placebo run-in phase... The absolute changes in the pain-free walking distance in treatment weeks 8, 16 and 24 as against the treatment beginning (median values with 95% confidence interval) led to the following values for the patients treated with Ginkgo biloba special extract EGb 761: 19 m (14, 33), 34 m (18, 50) and 41 m (26, 64). The corresponding values in the placebo group were as follows: 7 m (-4, 12), 12 m (5, 22) and 8 m (-1, 21). The advantage of the EGb 761-treated group as compared to the placebo group could be verified statistically at the 3 time points with $p < 0.0001$, $p = 0.0003$ and $p < 0.0001$. The test for the presence of a clinically relevant difference of 20% between EGb 761 and placebo also produced a statistically significant result ($p = 0.008$). The Doppler index remained unchanged in both therapeutic groups: A corresponding statistically significant advantage for the EGb 761 group was observed on a descriptive level for the other

Attività sul circolo venoso. Un ulteriore importante campo di applicazione della droga “sono le patologie delle vene, poiché gli estratti di *Ginkgo biloba* esplicano il loro influsso non solo sulle arteriole, ma anche sui capillari e sulle venule. Pertanto il *Ginkgo biloba* agisce bene anche sul complesso dei disturbi varicosi, sulla sindrome post-trombotica e sull’ulcera varicosa...” (Weiss, 1996).

Gli effetti del Gingko sul mantenimento della microcircolazione e sulle pareti dei vasi – con miglioramento del tono delle arteriole e delle vene, il miglioramento della funzionalità delle pareti dei capillari e la stabilizzazione della permeabilità capillare⁴³⁸ –, rendono senz’altro indicato l’impiego del *Ginkgo biloba* nelle patologie venose, quali l’insufficienza venosa cronica, flebiti o tromboflebiti, etc., anche se la letteratura più recente non riporta sperimentazioni cliniche controllate in merito. Indubbiamente, inoltre, il *Ginkgo biloba* può risultare utile in alcune condizioni di abnorme permeabilità dei capillari, che portano ad una eccessiva ritenzione di liquidi nei tessuti interstiziali. L’edema ortostatico idiopatico è un problema che colpisce frequentemente la donna, ed è caratterizzato da edema degli arti inferiori (in particolare perimalleolare) che è scatenato o esarcebato dall’ortostatismo. Anche la tendenza alla ritenzione di fluidi (ritenzione idrica) – caratteristica di alcune fasi del ciclo mestruale – può portare ad edemi sottocutanei, oliguria, cefalea, ipotensione, sete, etc. Il *Ginkgo biloba* può risultare utile in queste condizioni⁴³⁹.

In una sperimentazione clinica su 165 donne con sindrome premenstruale, il *Ginkgo biloba* è stato somministrato dal 16° giorno del ciclo mestruale al 5° giorno del ciclo successivo. La sperimentazione è stata condotta in doppio cieco, randomizzata e controllata con placebo. Al termine del trattamento, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della sintomatologia nelle donne trattate con *Ginkgo biloba*, con particolare riferimento alla tensione del seno (mastopatia) ed ai sintomi neuropsicologici⁴⁴⁰.

parameters tested. The tolerance of the treatment was very good. **The results of this placebo-controlled study show that treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 produces a statistically highly significant and clinically relevant improvement of the walking performance in trained patients suffering from intermittent claudication with very good tolerance of the study preparation**” (Blume J, Kieser M, Holscher U. *Angiologische Gemeinschaftspraxis, Aachen. Placebo-controlled double-blind study of the effectiveness of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in trained patients with intermittent claudication. Vasa* 1996; 25: 265-74).

⁴³⁸ Gingko biloba – Reuter H.A., *J. Phytoter.* 4, 3-20, 1995/96.

⁴³⁹ “Edema due to increased capillary permeability (ICP) may be diffuse or localized. Local edemas (Quincke edema, angioneurotic edema) are most often allergic or very rarely due to a defect in C1-inhibitor. Generalized edemas due to ICP share the following clinical features: Fluid retention (subcutaneous edema and diffused swelling) is predominant in lower limbs; it is worsened by orthostatism and warmth and alleviated by decubitus and cold, with important weight variations between morning and evening... **ICP may be corrected by vitamins P (rutin, anthocyanosides, diosmin, Ginkgo biloba extracts...)**... **Vit "P" and Ginkgo biloba extracts were able to partially improve CP and the clinical troubles.** However, in spite of this treatment a fatal shock occurred after ten years follow-up. Episodic angioedema associated with eosinophilia was first described by Gleich” (Lagruie G; Behar A; Maurel A. *Service de Nephrologie (Association Claude Bernard, INSERM U 139), Hopital Henri-Mondor, Creteil. Edematous syndromes caused by capillary hyperpermeability. Diffuse angioedema. J Mal Vasc* 1989; 14: 231-5).

⁴⁴⁰ “The efficacy of standardized *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) in treating congestive symptoms of premenstrual syndrome (PMS) was evaluated in a controlled multicentric double blind study versus placebo. The population studied was a group of 165 women aged between 18 to 45, in genital activity period, suffering since 3 cycles from congestive premenstrual troubles during at least 7 days per cycle. The characteristics of patients and PMS were the same in both groups (EGb 761 and placebo)... **With a good acceptability, EGb 761 was effective against the congestive symptoms of PMS, particularly breast symptoms with a statistical significance between EGb 761 and placebo.** Neuropsychological symptoms were also improved. EGb 761 is an alternative of interest to therapeutics already used in treating PMS or can be associated without any

Retinopatia diabetica ed ipertensiva. La produzione locale di radicali liberi contribuisce ad alcune malattie degenerative della retina (ad esempio la reazione proliferativa ad un distacco della retina è probabilmente stimolata dall'attività ossidativa locale). Inoltre, nella retinopatia diabetica è presente un ispessimento della membrana basale dei capillari che comporta un difficoltoso scambio di gas e principi nutritivi fra retina e sangue.

In un modello sperimentale di vitreoretinopatia proliferativa, la somministrazione di *Ginkgo biloba* ha significativamente ridotto il numero di distacchi di retina nel coniglio. Analoghi risultati sono stati ottenuti con l'infusione di SOD, dimostrando che la produzione di radicali liberi ha una notevole importanza nel distacco della retina e nella reazione fibrosa. Gli AA evidenziano che il loro esperimento è stato il primo tentativo riuscito di inibire la proliferazione preretinica con un farmaco non-citotossico e per via non-oculare⁴⁴¹.

In ratti resi sperimentalmente diabetici con alloxana, il Ginkgo è stato somministrato alla dose di 100 mg/kg/die e la funzionalità della retina è stata valutata mediante un elettroretinogramma (ERG). Al termine del trattamento è stata osservata una significativa riduzione del danno retinico negli animali trattati con *Ginkgo biloba*⁴⁴². In una sperimentazione simile, il trattamento con Ginkgo ha determinato un aumento dell'ampiezza dei potenziali visivi evocati (VEP) da una stimolazione luminosa della retina, che risultano compromessi nel soggetto diabetico, suggerendo l'uso clinico del *Ginkgo biloba* in pazienti con retinopatia diabetica⁴⁴³.

La droga è risultata efficace anche in un modello di retinopatia ipertensiva nel ratto

inconvenience" (*Tamborini A, Taurelle R. Service de Gynecologie-Obstetrique, hopital Boucicaut, Paris. Value of standardized Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome. Rev Fr Gynecol Obstet 1993; 88: 447-57*).

⁴⁴¹ "An original model of experimental proliferative vitreoretinopathy consisting of an intravitreal injection of 10⁷ human platelets and 1 IU of hyaluronidase was developed in pigmented rabbits. One group of 11 eyes served as non-treated controls... These results demonstrate that antioxidants may efficiently prevent preretinal proliferation, in clinicopathological entities where free radicals had not yet been shown to play a direct pathogenetic role. They are also among the first attempts for inhibiting preretinal proliferations with non-cytotoxic agents and using a non-ocular route" (*Baudouin C, Ettaiche M, Imbert F, Droy-Lefaix MT, Gastaud P, Lapalus P. Department of Ophthalmology, Saint-Roch Hospital, Nice, France. Inhibition of preretinal proliferation by free radical scavengers in an experimental model of tractional retinal detachment. Exp Eye Res 1994; 59: 697-706*).

⁴⁴² "The authors describe the alterations usually associated with diabetic retinopathy... They report several experimental studies establishing such a participation and finally describe their own results obtained on a model of retinas isolated from alloxan-induced diabetic rats. After one month of evolution, the electroretinograms (ERG) recorded on isolated retinas from diabetic rats had an amplitude about 20% lower than the controls, whereas after two months of diabetes, this decrease was about 60%. Under these conditions, the authors tested the protective properties of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on their model. They observed that in EGb-treated animals (100 mg/kg/day), the ERG had a significantly (p<0.001) greater amplitude than untreated animals after two months of diabetes evolution. In conclusion, the authors discuss the possible utilization of a free radical scavenger, such as EGb 761, in the prevention of the retinal impairment in diabetes" (*Doly M; Droy-Lefaix MT; Braquet P. Laboratoire de Biophysique (Inserm U. 71), Facultes de Medecine et de Pharmacie, Clermont-Ferrand, France. Oxidative stress in diabetic retina. EXS 1992; 62: 299-307*).

⁴⁴³ "The purpose of this study was to test the possible therapeutic role of ginkgo biloba extract on the impairment of visual function and pathological histology of the optic nerve caused by early diabetes... The VEP recordings showed no statistical significance between diabetic and normal rats. However, the amplitudes were significantly increased in diabetic animals with ginkgo biloba extract compared with the diabetics, supposing an impression of axonal protection... It was concluded that this extract could be encouraging for human clinical trials of diabetes" (*Apaydin C, Oguz Y, Agar A, Yargicoglu P, Demir N, Aksu G. Department of Ophthalmology, Akdeniz University Medical Faculty, Antalya, Turkey. Visual evoked potentials and optic nerve histopathology in normal and diabetic rats and effect of ginkgo biloba extract. Acta Ophthalmol 1993; 71: 623-8*).

spontaneamente iperteso. Il danno retinico è essenzialmente dovuto all’ischemia conseguente alla vasocostrizione dell’arteria retinica, ed è mediato dalla produzione locale di radicali liberi. Infatti, anche in questo modello, si ottiene una prevenzione del danno mediante infusione con SOD. Il *Ginkgo biloba* è risultato efficace alla dose orale di 50 mg/kg⁴⁴⁴.

L’attività protettiva del *Ginkgo biloba* non è limitata alla retinopatia diabetica e ipertensiva, ma sembra estendersi ad altri tipi di retinopatia, quale p.e. quella da clorochina assunta per periodi prolungati⁴⁴⁵.

Azione antiallergica. Il *Ginkgo biloba* possiede un’azione antiallergica ed antiasmatica, imputabili sia all’inibizione del PAF – che antagonizza la costrizione bronchiale tipica dell’asma – sia ad un’azione desensibilizzante diretta su mastociti e basofili, attribuibile alla frazione flavonoidica. La fitoterapia cinese utilizza infatti tradizionalmente il Gingko nel trattamento dell’asma e di altre affezioni dell’apparato respiratorio, nonché di manifestazioni allergiche di tipo cutaneo.

L’attività antiasmatica del Gingko è stata dimostrata nel corso di uno studio in doppio cieco cross-over randomizzato condotto *versus* placebo su pazienti affetti da asma atopica; in questo tipo di sperimentazione, i pazienti venivano esposti al loro specifico antigene (polvere o polline) al fine di incrementarne le resistenze bronchiali: la quantità di antigene richiesta per incrementare del 50% tali resistenze è risultata circa 6 volte superiore nel caso dei pazienti trattati con *Ginkgo biloba* rispetto a quelli trattati con placebo⁴⁴⁶.

⁴⁴⁴ “The authors have studied the effects of free radical scavengers, superoxide dismutase (SOD) and extract of Ginkgo biloba (EGb 761, flavone-rich extract) on ion shifts (Na, K and Ca) induced by ischaemia and reperfusion in rat retina obtained from normotensive and spontaneously hypertensive rats.... **Both free radical scavengers significantly reduced the maldistribution of ions induced by ischaemia and reperfusion, but the effectiveness of drugs was more evident in normotensive than hypertensive groups**” (Droy-Lefaux MT, Szabo ME, Doly M. IPSEN, Paris, France. *Ischaemia and reperfusion-induced injury in rat retina obtained from normotensive and spontaneously hypertensive rats: effects of free radical scavengers*. *Int J Tissue React* 1993; 15: 85-91).

⁴⁴⁵ “Electroretinography was used to investigate the preventive action of Ginkgo biloba extract (EGb 761) in experimental chloroquine-induced retinopathy in rats... These results suggest that retinal toxicity may be related to a localized inflammation releasing oxygenated free radicals and/or PAF. **EGb 761 may thus afford a useful preventive treatment for chloroquine-induced retinopathy, and generally for xenobiotic retinotoxicities**” (Droy-Lefaux MT, Vennat JC, Besse G, Doly M. Laboratoire de Biophysique, Unite INSERM U71, Facultes de Medecine et de Pharmacie, Clermont-Ferrand, France. *Effect of Gingko biloba extract (EGb 761) on chloroquine induced retinal alterations*. *Lens Eye Toxic Res* 1992; 9: 521-8).

⁴⁴⁶ “Effect of BN 52063, a specific PAF-acether antagonist, on bronchial provocation test to allergens in asthmatic patients. A preliminary study.” Guinot P., et Al.- *Prostaglandins*, 34: 723-31, 1987.

GINSENG

NOME BOTANICO:

Panax ginseng C.A. Meyer (Araliaceae)

PARTI USATE:

Radici.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Ginsenosidi (prevalentemente Rb1, Rb2, Rc, Re, Rg1). Polisaccaridi (panaxani A-E e Q-U). Altri: vitamine (soprattutto del gruppo B), sali minerali ed oligoelementi, olio essenziale (tracce).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività adattogena. Azione stimolante le funzioni cognitive (attenzione, memoria, *etc*) e le performance fisiche; attività tonica e corroborante generale.



IMPIEGO CLINICO:

Intensa attività fisica e/o mentale. Stati di sovraffaticamento e di esaurimento psicofisico; astenia, convalescenze di malattie debilitanti; situazioni di stress e di depressione reattiva.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 260 mg (titolato al 2.7% in *ginsenosidi totali*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 7 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 28 mg/die di *ginsenosidi totali*.

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 280 mg (titolato al 3.6% in *ginsenosidi totali*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 10 mg di principi attivi; 3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 30 mg/die di *ginsenosidi totali*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Il Ginseng produce effetti di stimolazione centrale; si consiglia pertanto di assumere il prodotto al mattino e/o nel primo pomeriggio. In individui ipersensibili, specialmente in associazione ad altri stimolanti del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiovascolare (caffè, the, *etc.*),

può causare agitazione e/o insonnia. È sconsigliato l'uso nei soggetti ipertesi⁴⁴⁷. È sconsigliato l'uso di Ginseng nei bambini al sotto dei 12 anni di età.

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: la prudenza consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in queste condizioni solo in caso di effettiva necessità.

Si consiglia di non assumere Ginseng in modo continuativo, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

⁴⁴⁷ *Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol. II. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin,, 1992, pag. 162-163.*

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I principali componenti del Ginseng sono i **Ginsenosidi**, un gruppo di saponine triterpeniche variamente sostituite. Le varie specie di Ginseng (*Panax*, *Quinquefolium*, *Notoginseng*, *Japonicus*, *Trifolius*) possono essere distinte in base ai ginsenosidi prevalenti nella droga: in particolare i ginsenosidi prevalenti nella specie *Panax* (Ginseng cinese o coreano), senza dubbio la specie più diffusamente utilizzata, sono **Rb1**, **Rb2**, **Rc**, **Re**, **Rg1**; mentre ad esempio nel Ginseng americano (*Quinquefolium*) prevalgono i ginsenosidi Rb1 e Re.

La composizione del *Panax ginseng* in funzione della specie e delle condizioni di coltivazione è stata oggetto di una recente rassegna, insieme con le principali attività farmacologiche dei 28 ginsenosidi identificati fino ad ora⁴⁴⁸. Le sostanze isolate dalla radice di *Panax ginseng*, riportate in letteratura dal 1989 ad oggi, sono i ginsenosidi del gruppo dell'oleano: Ro; ed i ginsenosidi del gruppo del dammarano: Ra, Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2, Rg3, Rh1 ed Rh2. I ginsenosidi del gruppo del dammarano vengono a loro volta suddivisi, in base alla struttura, in derivati del protopanaxadiolo (Rb1, Rb2, Rb3, Rc e Rd) e derivati del protopanaxatriolo (Re, Rf, Rg1, Rg2 e Rh1).

Tra gli altri composti presenti abbiamo poi un gruppo di polisaccaridi complessi, i **panaxani A-E** e **Q-U**; panaxinolo; polipeptidi; vitamine, soprattutto del gruppo B; sali minerali ed oligoelementi; tracce di olio essenziale.

FARMACOCINETICA

Non esistono in letteratura informazioni sulla farmacocinetica dei ginsenosidi e di altri componenti del *Panax ginseng*. E' noto che il ginsenoside Rb1, principale costituente del *Panax ginseng*, è idrolizzato nello stomaco e nell'intestino⁴⁴⁹, dando luogo ad una serie di derivati rappresentati dal ginsenoside XVII, dal ginsenoside Rd, dal ginsenoside F2 e da altri composti non identificati. Il ginsenoside Rb2 sembra avere un destino parzialmente diverso, essendo trasformato in ambiente intestinale in ginsenoside Rg3 ed altri 5 metaboliti minori, il ginsenoside Rd, il ginsenoside F2, due derivati del proto-panaxadiolo, ed un composto non identificato⁴⁵⁰.

E' stata, infine, messa a punto una metodica per il dosaggio dei ginsenosidi nelle urine: i risultati dello studio dimostrano l'assorbimento orale dei composti e la loro metabolizzazione⁴⁵¹.

⁴⁴⁸ Liu CX, Xiao PG. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Pharmaceutical Administration of China, Tianjin. Recent advances on ginseng research in China. *J Ethnopharmacol* 1992; 36: 27-38.

⁴⁴⁹ Takino Y. School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Japan. Studies on the pharmacodynamics of ginsenoside-Rg1, -Rb1 and -Rb2 in rats. *Yakugaku Zasshi*. 1994 Aug. 114(8). P 550-64.

⁴⁵⁰ Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, Takino Y, Taniyama T, Hayashi T. School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Japan. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. V. The decomposition products of ginsenoside Rb2 in the large intestine of rats. *Chem Pharm Bull* 1990; 38: 2859-61.

⁴⁵¹ Cui JF, Garle M, Bjorkhem I, Eneroth P. Department of Medical Laboratory Sciences and Technology, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden. Determination of aglycones of ginsenosides in ginseng preparations sold in Sweden and in urine samples from Swedish athletes consuming ginseng. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 151-60.

FARMACOLOGIA E MECCANISMO DI AZIONE

I ginsenosidi – principali componenti della radice di Ginseng – sono caratterizzati da meccanismi d’azione differenti, e di conseguenza da differenti attività farmacologiche. In relazione alla prevalenza dei vari ginsenosidi nelle varie specie si osservano quindi azioni farmacologiche leggermente diverse.

I meccanismi di azione descritti per alcuni dei principali ginsenosidi del *Panax ginseng* sono:

- § **Attività calcioantagonista** sui canali lenti del calcio^{452,453}, dimostrata da una riduzione dell’ampiezza del potenziale di azione osservato in miocardiociti⁴⁵⁴ e mediata da una legame a proteine GTP-dipendenti⁴⁵⁵;
- § **Inibizione delle fosfodiesterasi** calmodulina-dipendenti⁴⁵⁶;
- § Stimolazione della produzione di **nitrossido**⁴⁵⁷;

⁴⁵² “To identify the calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxadiol saponins Rb1, Rb2, Rb3, Rc, and Rd... **Rb1, Rb2, Rb3, and Rc had both the calcium channel blockade and anti-free-radical actions**” (Zhong GG, Sun CW, Li YY, Qi H, Zhao CY, Jiang Y, Wang XM, Yang SJ, Li H. Department of Physiology, Norman Bethune Medical University, Changchun, China. *Calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxadiol saponins Rb1, Rb2, Rb3, Rc, and Rd*. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1995; 16: 255-60).

⁴⁵³ “Wistar rat ventricular myocytes were isolated. Panaxadiol saponins 1500 µg.ml-1, panaxatriol saponins 300 µg.ml-1, verapamil 37.5 µg.ml-1, or BAY k 8644 5 µmol.L-1 were added into the bath solution separately. The single channel activities of L, T, and B type calcium channels were recorded before and after the administration, using voltage patch-clamp technique in cell-attached configuration. The **calcium channel blockade effect of these 2 groups of ginsenosides was authenticated verified. The mechanism existed in the decrease in both the open time and the open-state probability of the calcium channel**” (Zhang WJ; Zhong GG; Jiang Y; Wang XM; Wang ZF. Department of Physiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, China. *Single channel analysis on calcium channel blockade action of panaxadiol and panaxatriol saponins on cultured rat ventricular myocytes*. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao. 1994 Mar. 15(2). P 173-6).

⁴⁵⁴ “Wistar rat myocardial cells were cultured. **PDS 20-80 µg.ml-1; PTS 1.25-20 µg.ml-1 dose-dependently decreased their action potential parameters, indicating the possibility of being concerned in the blockage of Ca channel**” (Zhong GG, Jiang Y, Wang XQ, Yue G. Department of Physiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, China. *Effects of panaxadiol and panaxatriol saponins on action potentials of normal and xanthine-xanthine oxidase damaged cultured myocardial cells*. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1991; 12: 256-60).

⁴⁵⁵ “The effect of Panax ginseng root extract on Ca²⁺ current of adult rat trigeminal ganglion neurons was investigated using whole-cell patch-clamp methods. The application of P. ginseng root extract (100 µg/ml) produced rapid, reversible reduction of the Ca²⁺ current by 22 ± 4%. **Treatment with pertussis toxin (250 ng/ml) for 16 h reduced the inhibition to 4 ± 1%**... Thus, P. ginseng root extract acts on sensory neurons through a similar pathway as mu-type opioids: both inhibit Ca²⁺ channels through pertussis toxin-sensitive GTP-binding proteins. However, the receptor for P. ginseng root extract is not an α 2-adrenergic, GABAB, muscarinic, or opioid receptor” (Nah SY; McCleskey EW. Department of Cell Biology and Physiology #8228, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110. *Ginseng root extract inhibits calcium channels in rat sensory neurons through a similar path, but different receptor, as mu-type opioids*. J Ethnopharmacol. 1994 Mar. 42(1). P 45-51).

⁴⁵⁶ “The effects of various ginsenosides on calmodulin-dependent phosphodiesterase isozymes have been investigated. **Ginsenosides were found to be potent inhibitors of bovine heart calmodulin-dependent phosphodiesterase and the 60-kDa isozyme of bovine brain calmodulin-dependent phosphodiesterase...** These compounds therefore should be valuable tools to investigate the diverse physiological roles of distinct phosphodiesterase isozymes” (Sharma RK, Kalra J. Department of Pathology, College of Medicine, Royal University Hospital, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada. *Ginsenosides are potent and selective inhibitors of some calmodulin-dependent phosphodiesterase isozymes*. Biochemistry. 1993 May 18. 32(19). P 4975-8).

- § Inibizione della sintesi del **trombossano**⁴⁵⁸,
- § Effetti sulle **pompe di membrana**. Alcuni AA hanno riportato una inibizione della Na⁺/K⁺ATPasi di membrana da parte del ginsenoside Rb1⁴⁵⁹; altri AA una attivazione dell'ATPasi di sinaptosoma cerebrale⁴⁶⁰.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il fitocomplesso di *Panax ginseng* sono:

Attività “adattogena”. Aumento del rendimento fisico e mentale. Il *Panax ginseng* viene utilizzato da secoli dalla medicina popolare cinese come tonico, stimolante e corroborante e per migliorare il senso generale di benessere fisico e psicologico⁴⁶¹. L’azione farmacologica del Ginseng è estremamente varia e complessa, ma è ormai dimostrato scientificamente che “aumenta l’efficienza fisica e mentale e migliora la capacità di adattamento dell’organismo, umano e animale, posto in condizioni sfavorevoli”. Viene infatti utilizzato dalla medicina occidentale per le sua capacità “adattogene”⁴⁶²: come tonico, energetico e stimolante delle funzioni cognitive e

⁴⁵⁷ “We studied the actions of saponin (ginsenosides) from Panax ginseng on free radical-induced pulmonary endothelial injury... Rb1 and Rg1 caused vasodilatation.... These data indicate that GS may cause vasorelaxation and prevent manifestations of oxygen free radical injury by promoting release of nitric oxide” (Kim H; Chen X; Gillis CN. Department of Anesthesiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06510. *Ginsenosides protect pulmonary vascular endothelium against free radical-induced injury. Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Dec 15. 189(2). P 670-6).

⁴⁵⁸ “The effect of 18 kinds of Chinese herbal medicine for the synthesis of TXA2 and PGI2 was studied... In this aspect they are better than the control drug (Aspirin) and other herbs of promoting blood circulation” (Wang SR; Guo ZQ; Liao JZ. Affiliated Dongzhimen Hospital, Beijing College of TCM. *Experimental study on effects of 18 kinds of Chinese herbal medicine for synthesis of thromboxane A2 and PGI2. Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih.* 1993 Mar. 13(3). P 167-70, 134).

⁴⁵⁹ “Rat brain microsomal Na⁺, K(+)-ATPase activity was inhibited significantly and rapidly by ginsenoside Rb1... The inhibitory effect of Rg1 on rat brain microsomal Na⁺,K(+)-ATPase was much weaker than that of Rb1” (Cao J; Zheng YQ; Liu TP; Feng LZ. Department of Pharmacology, Nanjing Medical College, China. *Inhibitory effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 on rat brain microsomal Na⁺,K(+)-ATPase activity. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 1990 Jan. 11(1). P 10-4).

⁴⁶⁰ “Rat brain synaptosomal Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase was activated by Panax notoginseng (PNS, 0.1-1.0 mg.ml⁻¹), fraction Rb1 (25-200 µg.ml⁻¹), and fraction Rg1 (50-200 µg.ml⁻¹)... It was proposed that PNS activated Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase, leading to a reduced Na⁺/Ca²⁺ exchange, a lowered intracellular Ca²⁺ level, and heart contractility” (Jin LQ; Shi L. Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, China. *Effects of saponins of Panax notoginseng on sodium-potassium-adenosine triphosphatase and calcium-magnesium-adenosine triphosphatase. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 1991 Nov. 12(6). P 504-6).

⁴⁶¹ “Ginseng has been used for thousands of years in the East as a ‘tonic’, and in recent years its use has extended to Western society...” (Wilkie A, Cordess C. North West Thames Regional Forensic Psychiatry Service, Outpatients Department, London, UK. *Ginseng:a root just like a carrot? J R Soc Med* 1994; 87: 594-5).

⁴⁶² “Panax ginseng root powder is extensively used in the Far East for a wide variety of clinical ailments and to improve general physical and mental wellbeing. It is now also being used in the Occident because of the adaptogenic activity of the plant....” (Mitra SK, Chakraborti A, Bhattacharya SK. Department of Pharmacology, Banaras Hindu University, Varanasi, India. *Neuropharmacological studies on Panax ginseng. Indian J Exp Biol* 1996; 34: 41-7).

mnemoniche, utile in caso di intensa attività mentale e/o fisica e negli stati di astenia ed esaurimento psicofisico; viene inoltre efficacemente impiegato dagli atleti come ergogenico nelle prestazioni sportive⁴⁶³.

Il meccanismo dell'azione adattogena del Ginseng sembra essere principalmente di tipo neuro-endocrino, con coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario e cortico-surrenalico. L'azione dei ginsenosidi sarebbe infatti diretta prevalentemente sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con aumento della produzione di glucocorticoidi (i cosiddetti "ormoni dello stress"). Si osservano poi altri tipi di attività, alcune contrastanti con le azioni mediate dalla liberazione di glucocorticoidi, come ad es. l'azione ipoglicemizzante.

L'attività adattogena è stata dimostrata sperimentalmente nello stress da freddo e nel nuoto forzato⁴⁶⁴. Nel topo, la somministrazione di *Ginseng Radix*, *Epimedii Herba* e *Agkistrodon Japonicae* alla dose di 0,1 ml/10 g, aumenta la capacità natatoria dell'animale e riduce il tempo di immobilità da tetrabenazina⁴⁶⁵. Un recente lavoro clinico in doppio cieco controllato, conferma l'attività del *Panax ginseng* nel migliorare la qualità della vita di 625 pazienti di entrambi i sessi, di entità superiore rispetto ad altri supplementi dietetici⁴⁶⁶.

Una sperimentazione clinica condotta in doppio cieco, ha dimostrato che un supplemento dietetico con *Panax ginseng*, dimetilaminoetanolo bitartrato, vitamine e minerali, aumenta la capacità di lavoro di volontari sani al "treadmill test". Negli stessi soggetti si osserva una riduzione del consumo di ossigeno, della ventilazione, della concentrazione plasmatica di acido lattico, della produzione di anidride carbonica e della frequenza cardiaca. L'effetto è maggiormente evidente nei soggetti poco allenati, con un consumo massimo di ossigeno sotto sforzo inferiore ai 60 ml/kg/min⁴⁶⁷.

⁴⁶³ "Ginseng has been used for several thousand years in the Orient as a tonic, prophylactic agent and 'restorative'... Ginseng has been used by athletes as an ergogenic aid for many years, but there is an absence of compelling research evidence in support of its use for this purpose. Indeed, most of the support favouring the use of ginseng to enhance physical performance is of a testimonial nature" (Bahrke MS, Morgan WP. Department of Kinesiology, University of Wisconsin at Madison. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. *Sports Med* 1994; 18: 229-48).

⁴⁶⁴ "A new animal model for evaluating improvement in physical work performance and endurance in an adverse environment is described... **Panax ginseng root and Ginkgo biloba leaf extracts were compared for their positive endurance-promoting properties using both models**" (Ramachandran U, Divekar HM, Grover SK, Srivastava KK. Defence Institute of Physiology and Allied Sciences, Delhi, India. New experimental model for the evaluation of adaptogenic products. *J Ethnopharmacol* 1990; 29: 275-81).

⁴⁶⁵ "The aim of the present study was to clarify acute anti-fatiguing effects of three crude liquid drug preparations (S1-S3), containing almost the same amounts of *Ginseng Radix*, *Epimedii Herba* and *Agkistrodon Japonicae*... These results indicate that these crude preparations may cause tonic effects and so far tested, these effects seem to be more effective on subjects fatigued with physical and/or mental works than an normal subjects" (Tadano T, Aizawa T, Asao T, Hozumi M, Kisara K. Department of Pharmacology, Tohoku College of Pharmacy, Sendai, Japan. Pharmacological studies of nutritive and tonic crude drugs on fatigue in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1992; 100: 423-31).

⁴⁶⁶ "To remedy the deterioration in quality of life in large cities, the addition of ginseng root extract to a multivitamin base appears to produce a promising dietary supplement. The aim of the present study was to compare the quality-of-life parameters in subjects receiving multivitamins plus ginseng with those found in subjects receiving multivitamins alone. The study was comparative, randomized and double-blind, and it involved 625 patients of both sexes divided into two groups taking one capsule per day for 12 weeks... This study has demonstrated that ginseng extract G115 Pharmaton Capsules were more effective than the multivitamin capsules alone in improving the quality-of-life in a population subjected to the stress of high physical and mental activity" (Caso Marasco A, Vargas Ruiz R, Salas Villagomez A, Begona Infante C. Universidad Nacional Autonoma (UNAM), Mexico. Double-blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22: 323-9).

⁴⁶⁷ "The subjects of this double-blind, randomized, crossover study were 50 healthy male sports teachers aged 21 to 47 years. Every day for six weeks each subject received two capsules of a preparation containing ginseng

Attività antiamnesica. Numerosi AA riferiscono una attività dell'estratto di *Panax ginseng* sull'apprendimento e sul consolidamento della memoria nel ratto anziano, ed in numerosi modelli sperimentali di amnesia. L'effetto è comparabile a quello ottenuto con specifici farmaci nootropi⁴⁶⁸.

L'effetto è confermato in ratti giovani, con l'impiego di ginsenosidi di *Panax ginseng* alla dose di 10-50 mg/kg p.o. in somministrazione ripetuta per 7 giorni⁴⁶⁹. Gli animali mostrano un evidente miglioramento delle capacità di apprendimento e di memorizzazione; in particolare, il *Panax ginseng* antagonizza i deficit della memoria recente e della memoria remota, indotti, rispettivamente, da scopolamina⁴⁷⁰ e cicloeximide⁴⁷¹; le amnesie da ischemia cerebrale⁴⁷²; le amnesie del ratto anziano⁴⁷³. I

extract, dimethylaminoethanol bitartrate, vitamins, minerals, and trace elements, or two capsules of placebo... **The effects of ginseng were more pronounced in the subjects with maximal oxygen consumption below 60 ml/kg/min during exercise than in the subjects with levels of 60 ml/kg/min or above. The results indicate that the ginseng preparation increased the subjects' work capacity by improving muscular oxygen utilization**" (Pieralisi G, Ripari P, Vecchiet L. Institute of Medical Pathophysiology, University of Chieti, Italy. Effects of a standardized ginseng extract combined with dimethylaminoethanol bitartrate, vitamins, minerals, and trace elements on physical performance during exercise. *Clin Ther* 1991; 13: 373-82).

⁴⁶⁸ "In experiments of 2-, 5-, 10- and 22-month old rats, using active avoidance with punishment reinforcement (maze and shuttle-box) and passive avoidance (step-down), we found that acquisition and retention in aged rats were impaired significantly or only as a trend. **The nootropics adafenoxate, meclofenoxate, citicholine, aniracetam and the standardized ginseng extract administered orally for 7 to 10 days usually facilitated learning and improved memory in the rats of all ages**" (Petkov VD, Mosharrof AH, Petkov VV, Kehayov RA. Institute of Physiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia. Age-related differences in memory and in the memory effects of nootropic drugs. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1990; 16: 28-36).

⁴⁶⁹ "The present investigation has shown that Ginseng root saponins (ig, 50mg/kg x 7d) facilitate the learning and memory of normal male Wistar rats, while the effect of Ginseng stem-leaf saponins (ig, 50mg/kg x 7d) on antielectroconvulsive shock-induced impairment of memory consolidation in rats is more intensive than that of root saponins" (Wang A, Cao Y, Wang Y, Zhao R, Liu C. Shenyang Pharmaceutical University. Effects of Chinese ginseng root and stem-leaf saponins on learning, memory and biogenic monoamines of brain in rats. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 1995; 20: 493-5).

⁴⁷⁰ "The effects of Panax ginseng ethanol extract and its water (WSF)- and lipid-soluble (LSF) fractions on the scopolamine-induced disruption of radial maze performance in rats were examined. Ginseng root was refluxed with ethanol, and WSF and LSF were prepared from this ethanol extract. Scopolamine (0.075-0.3 mg/kg, i.p.) dose-dependently impaired the maze performance. However, **the oral administration of Panax ginseng ethanol extract and WSF (2-8 g dried root/kg) 90 min before testing improved the maze performance disrupted by scopolamine (0.3 mg/kg) in a dose-dependent manner, but LSF failed to attenuate the disruption**. These data suggest that **ginseng extract possesses a beneficial effect regarding spatial cognitive impairment and that the water-soluble fraction of ginseng extract mainly contributes to the effect of the ethanol extract**" (Nitta H, Matsumoto K, Shimizu M, Ni XH, Watanabe H. Division of Pharmacology, Research Institute for Oriental Medicines, Toyama, Japan. Panax ginseng extract improves the scopolamine-induced disruption of 8-arm radial maze performance in rats. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1439-42).

⁴⁷¹ "Using a multiple-trial, training-to-criterion procedure, the effects of repeated administrations of ginseng stem-leaves saponins (GSLS) on learning and memory of one-way avoidance in rats were studied in shuttle-box... **The results indicate that GSLS facilitated the acquisition of learning and memory in rats, and improved the scopolamine amnesia and cycloheximide amnesia**" (Ma TC, Yu QH, Chen MH. Department of Traditional Chinese Medicines, Shenyang College of Pharmacy. Effects of ginseng stem-leaves saponins on one-way avoidance behavior in rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1991; 12: 403-6).

⁴⁷² "The present study was designed to investigate the possible neuroprotective activity of ginseng roots in 5-min ischemic gerbils using a step-down passive avoidance task and subsequent neuron and synapse counts in the hippocampal CA1 region... Ginsenoside Rb1 significantly prolonged the response latency of ischemic gerbils and rescued a significant number of ischemic CA1 pyramidal neurons... **These findings suggest that RGP and CGS are effective in the prevention of delayed neuronal death, and that ginsenoside Rb1 is one of the neuroprotective molecules within ginseng root**" (Wen TC, Yoshimura H, Matsuda S, Lim JH, Sakanaka M.

ginsenosidi antagonizzano anche i deficit della memoria indotti da agenti antiserotoninergici⁴⁷⁴.

L'effetto sembra dovuto prevalentemente al ginsenoside Rb1⁴⁷⁵, che non ha alcun effetto ne' sui recettori dell'acetylcolina (ACh) ne' sull'attività dell'acetylcolinesterasi, ma aumenta la liberazione di ACh dai neuroni dell'ippocampo⁴⁷⁶. Inoltre, quando somministrato per 3 giorni nel ratto, il ginsenoside Rb1 ha dimostrato di accellerare l'uptake della colina – il principale precursore dell'acetylcolina – nei neuroni colinergici⁴⁷⁷. Recenti ricerche hanno inoltre messo in evidenza un effetto stimolante dei ginsenosidi sulla colina acetiltransferasi (ChAT), l'enzima che sintetizza l'ACh a partire dalla colina⁴⁷⁸, e sulla “long-term potentiation”⁴⁷⁹, un meccanismo elettrochimico che consente

Department of Anatomy, Ehime University School of Medicine, Japan. Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with 5-minute forebrain ischemia. Acta Neuropathol 1996; 91: 15-22).

⁴⁷³ “The effect of Panax ginseng extract on the learning performance of aged Fischer 344 rats using the 8-arm radial maze task and the operant discrimination task was examined... **These results suggest that subchronic treatment with ginseng extract improves spatial cognitive impairment in aged rats**” (Nitta H, Matsumoto K, Shimizu M, Ni XH, Watanabe H. Division of Pharmacology, Research Institute for Oriental Medicines, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. *Panax ginseng extract improves the performance of aged Fischer 344 rats in radial maze task but not in operant brightness discrimination task. Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1286-8).

⁴⁷⁴ “The effects of 20(S)-ginsenoside-Rg2 (GRg2, CAS 52286-74-5) and cyproheptadine (CYP, CAS 129-03-3) on acquisition, retention and retrieval were examined in male Wistar rats... **The results also provide the suggestive evidence that central serotonin may play a positive modulatory role in the acquisition, retention and retrieval of two-way active avoidance responding in rats**” (Ma TC; Yu QH. Department of Pharmacology, Shandong Medical University, The People's Republic of China. *Effect of 20(S)-ginsenoside-Rg2 and cyproheptadine on two-way active avoidance learning and memory in rats. Arzneimittelforschung* 1993; 43: 1049-52).

⁴⁷⁵ “The effects of ginsenosides Rg1, Rd and Rb1 on impaired performance induced in the rat by scopolamine were examined in a radial-arm maze... **It is suggested that cholinergic neurons in the medial septum are involved in the ameliorative effect of Rg1 on impaired performance induced by scopolamine**” (Yamaguchi Y, Haruta K, Kobayashi H. Research Laboratory, Zenyaku Kogyo Co. Ltd., Tokyo, Japan. *Effects of ginsenosides on impaired performance induced in the rat by scopolamine in a radial-arm maze. Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 645-53).

⁴⁷⁶ “Ginsenosides, the saponins of ginseng, are bioactive ingredients which exert many beneficial effects. One ginsenoside, Rb1... partially prevents the memory deficits induced by a cholinergic agent (scopolamine) in rats... **The ability of Rb1 to prevent memory deficits may be related to facilitation of ACh metabolism in the central nervous system**” (Benishin CG, Lee R, Wang LC, Liu HJ. Department of Physiology, University of Alberta, Edmonton, Canada. *Effects of ginsenoside Rb1 on central cholinergic metabolism. Pharmacology* 1991; 42: 223-9).

⁴⁷⁷ “The ginsenoside Rb1 has previously been reported to improve memory deficits induced by anticholinergic drug treatment, and to facilitate acetylcholine (Ach) release from rat brain hippocampal slices... In the present studies, **analysis of choline uptake kinetics indicated that Rb1 increased the maximum velocity of choline uptake**, while the affinity of the choline uptake carrier for choline (Km) was not significantly altered... **chronic (3 day) administration of Rb1 did increase the number of choline uptake sites in the hippocampus, and to a lesser extent in the cortex**” (Benishin CG. Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada. *Actions of ginsenoside Rb1 on choline uptake in central cholinergic nerve endings. Neurochem Int* 1992; 21: 1-5).

⁴⁷⁸ “Ginsenoside Rb1 (Rb1), a saponin of North American ginseng (*Panax quinquefolium L.*), has been found to exert beneficial effects on memory and learning, putatively through its actions on the cholinergic system... **These findings support the specificity of the effects of Rb1 on certain aspects of the cholinergic and neurotrophic systems**” (Salim KN; McEwen BS; Chao HM. Laboratory of Neuroendocrinology, Rockefeller University, New York, NY 10021, USA. *Ginsenoside Rb1 regulates ChAT, NGF and trkA mRNA expression in the rat brain. Brain Res Mol Brain Res* 1997; 47: 177-82).

la fissazione della memoria a lungo termine nell'ippocampo. E' da notare che l'effetto sulla ChAT è direttamente proporzionale all'effetto antiamnesico del ginsenosidi, sia nel ratto giovane sia in quello anziano⁴⁸⁰.

Un interessante lavoro ha dimostrato che la somministrazione di Rb1 o Rg1, alla dose di 28-56 mg/kg, a topolini durante l'allattamento, accellera lo sviluppo e la maturazione del sistema nervoso centrale. In particolare, le sinapsi dei neuroni ippocampali della regione CA3 – quella più direttamente coinvolta nei processi di apprendimento e di memorizzazione – appaiono più numerose negli animali trattati con ginsenosidi che negli animali di controllo⁴⁸¹. Su questi neuroni, i ginsenosidi hanno anche una attività protettiva nei confronti di aminoacidi eccitatori⁴⁸² e dell'ipossia cerebrale⁴⁸³, che potrebbe spiegare gli effetti del *Panax ginseng* sull'invecchiamento cerebrale. L'effetto è particolarmente evidente con il ginsenoside Rb1⁴⁸⁴.

⁴⁷⁹ “Ginseng saponins are known to have various pharmacological actions on the central nervous system. In the present study, we investigated the effects of ginsenoside Rb1 (GRb1) and malonylginsenoside Rb1 (GRb1-m) on the induction of long-term potentiation (LTP) in the dentate gyrus using anesthetized rats... **This is the first report providing direct evidence that ginseng saponins affect the activity-dependent synaptic plasticity in the brain**” (Abe K, Cho SI, Kitagawa I, Nishiyama N, Saito H. Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Japan. Differential effects of ginsenoside Rb1 and malonylginsenoside Rb1 on long-term potentiation in the dentate gyrus of rats. *Brain Res* 1994; 649: 7-11).

⁴⁸⁰ “In young adult rats with scopolamine-induced cognitive impairment, choline acetyltransferase activity was increased in the medial septum, but not in the diagonal band, caudate and hippocampus, 30 min after the injection of ginsenosides Rg1 or Re... **These results suggest that Rg1 and Re may contribute the ameliorative effects through an increase of choline acetyltransferase activity in the medial septum**” (Yamaguchi Y, Higashi M, Kobayashi H. Research Laboratory, Zenyaku Kogyo, Co., Ltd., Nerima-ku, Tokyo, Japan. Effects of ginsenosides on maze performance and brain choline acetyltransferase activity in scopolamine-treated young rats and aged rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 329: 37-41).

⁴⁸¹ “Weaning mice were supplied drinking water containing Rb1 or Rg1 0.125 or 0.25 mg.ml-1 for 4 weeks. Rb1 (28.6 and 56.1 mg.kg-1) and Rg1 (27.4 and 53.9 mg.kg-1) were found to accelerate young mice body and brain development as well as facilitate memory acquisition in step down and step through avoidance response tests... **This is the morphological basis for explaining Rb1 and Rg1 induced facilitation of learning and memory**” (Ying Y, Zhang JT, Shi CZ, Qu ZW, Liu Y. Institute of Food Safety Control and Inspection, Ministry of Public Health, Beijing. Study on the nootropic mechanism of ginsenoside Rb1 and Rg1: influence on mouse brain development. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1994; 29: 241-5).

⁴⁸² “It has been well documented that ginsenoside Rb1 and Rg1 are important active principles of ginseng... The results showed that Rb1 and Rg1 could selectively inhibit the high level glutamate (500 mumol.L-1) induced increase of [Ca²⁺]i, suggesting that the **neuroprotective activities of Rb1 and Rg1 were mediated by blocking calcium over-influx into neuronal cells**” (Liu M, Zhang JT. Department of Pharmacology, Peking Union Medical College, Beijing. Protective effects of ginsenoside Rb1 and Rg1 on cultured hippocampal neurons. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1995; 30: 674-8).

⁴⁸³ “To study cerebral protective mechanism of *Panax notoginseng* saponins (PNS)... **The protection against hypoxic damage of PNS was related to improving energy metabolism, preserving the structural integrity of neurons**” (Jiang KY, Qian ZN. Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, China. Effects of *Panax notoginseng* saponins on posthypoxic cell damage of neurons in vitro. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1995; 16: 399-402).

⁴⁸⁴ “The present study demonstrated that the intracerebroventricular infusion of ginsenoside Rb1 after 3.5 min or 3 min forebrain ischemia, precluded significantly the ischemia-induced shortening of response latency in a step-down passive avoidance task and rescued a significant number of hippocampal CA1 neurons from lethal ischemic damage... These findings suggest that the central infusion of ginsenoside Rb1 after forebrain ischemia protects hippocampal CA1 neurons against lethal ischemic damage possibly by scavenging free radicals which are overproduced in situ after brain ischemia and reperfusion. **The present study may validate the empirical usage of ginseng root over thousands of years for the prevention of cerebrovascular diseases**” (Lim JH, Wen TC, Matsuda S, Tanaka J, Maeda N, Peng H, Aburaya J, Ishihara K, Sakanaka M. Department of

Ricerche condotte per chiarire il meccanismo di azione antiamnesica dei ginsenosidi Rg1 ed Rb1, evidenziano l'assenza di legame dei due composti ai recettori α_1 , α_2 , β_1 , DA, 5-HT, GABA e muscarinici. Al contrario, i due composti sembrano stimolare la sintesi di proteine ed elevare i contenuti intracerebrali di ACTH⁴⁸⁵.

Altri effetti sul sistema nervoso centrale e periferico. L'estratto di *Panax ginseng* prolunga la vitalità di neuroni cerebrali coltivati *in vitro*: l'effetto sembra specifico del ginsenoside Rb1, ed assente per altri ginsenosidi⁴⁸⁶.

In vivo, alla dose di 200 mg/kg, le saponine triterpeniche del *Panax ginseng* prevengono l'aumento della temperatura corporea e delle concentrazioni intracerebrali di corticosteroidi nello stress da caldo nel topo; nello stesso modello sperimentale, il *Panax ginseng* antagonizza la riduzione dei contenuti di serotonina e noradrenalina nel tessuto cerebrale⁴⁸⁷.

Alla posologia di 100 mg/kg/die per 7 settimane, l'estratto di *Panax ginseng* riduce il metabolismo della serotonina, della dopamina e della noradrenalina in aree specifiche del sistema nervoso centrale, e riduce l'attività motoria del topo⁴⁸⁸. Secondo alcuni AA, l'effetto del *Panax ginseng* sulla motilità spontanea sarebbe diverso con l'età: inibitorio nel ratto giovane, e stimolante nel ratto anziano, la cui motilità spontanea sarebbe

Anatomy, Ehime University School of Medicine, Japan. Protection of ischemic hippocampal neurons by ginsenoside Rb1, a main ingredient of ginseng root. Neurosci Res 1997; 28: 191-200).

⁴⁸⁵ “The effect of ginsenoside Rg1 and Rb1 on memory in mice and rats were studied using one trial avoidance learning method. The results showed that **Rg1 and Rb1 improved acquisition, consolidation and retrieval of memory improved by amnestic agents...** Rg1 and Rb1 were shown to increase protein biosynthesis of brain and ACTH level of plasma and decrease 5-HT level or slow down the 5-HT turnover rate in rats. No specific binding of Rg1 and Rb1 to α_1 , α_2 and β -adrenoceptors, or to DA, 5-HT, GABA and M-cholinergic receptors was detectable... Clearly, these data may serve as the basis for the elucidation of the antiamnestic mechanism of Rg1 and Rb1” (Zhang JT, Qu ZW, Liu Y, Deng HL. *Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing. Preliminary study on antiamnestic mechanism of ginsenoside Rg1 and Rb1. Chin Med J* 1990; 103: 932-8).

⁴⁸⁶ “The effects of nerve growth factor (NGF) and saponins isolated from *Panax ginseng* C.A. Mayer on the survival of chick and rat embryonic cerebral cortex neurons were examined. **Ginsenoside Rg1 (GRg1) exerted a survival-promoting effect on both chick and rat cerebral cortex neurons in cell cultures.** Ginsenoside Rb1 (GRb1) also had an effect in the rat and displayed some influence in the chick” (Himi T, Saito H, Nishiyama N. *Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. Chem Pharm Bull* 1989; 37: 481-4).

⁴⁸⁷ “The rectal temperature and serum corticosterone increased in mice exposed to 45°C for 15 min; at the same time, the contents of brain 5-HT and NE reduced, brain DA unchanged. **Ginseng root saponins (GRS) ip 200 mg/kg inhibited the increase of serum corticosterone and the decrease of brain 5-HT and NE in heat-stressed mice**, but did not affect brain DA. GRS lowered mice body temperature at room temperature and inhibited the rise of body temperature under heat environmental conditions in mice... PCPA eliminated only the inhibition of GRS on hyperthermia under heat-stress, but had no significant effect on hypothermia at room temperature” (Yuan WX, Wu XJ, Yang FX, Shang XH, Zhang LL. *Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1989; 10: 492-6).

⁴⁸⁸ “Effects of the *Panax ginseng* root (PGR) on spontaneous motor activity (vertical and horizontal motor activities), and on monoamine-related substances (tyrosine, DA, DOPAC, 3-MT, HVA, NE, MHPG, tryptophan, 5-HT, and 5-HIAA) in discrete brain areas (cerebral cortex, hippocampus, hypothalamus, corpus striatum, limbic lobe, midbrain, cerebellum, and medulla oblongata) of ddY male mice (weighing 18-22 g) were examined using an infrared photo-cell counter and HPLC with electrochemical detection... **These results show that PGR exerts an influence on the CNS**” (Itoh T, Zang YF, Murai S, Saito H. *Effects of Panax ginseng root on the vertical and horizontal motor activities and on brain monoamine-related substances in mice. Planta Med* 1989; 55: 429-33).

patologicamente ridotta con l'età⁴⁸⁹.

Infine, alcune ricerche sembrano indicare una attività protettiva del *Panax ginseng* nei confronti della tossicità fetale di etanolo⁴⁹⁰ o di altri sostanze che possano in qualche modo rallentare o danneggiare lo sviluppo embrionale e fetale.

Attività immunostimolante. L'attività immunostimolante del *Panax ginseng* è documentata in letteratura da una vasta bibliografia, generalmente di buona qualità e affidabile.

I ginsenosidi stimolano *in vitro* l'attività dei macrofagi⁴⁹¹ e la mitogenesi dei linfociti B e T⁴⁹², e sembrano avere un ruolo regolatorio nella liberazione di neurochinina (NK), interferone (IFN) ed interleuchina-1 (IL-1)⁴⁹³, e nelle loro reciproche interazioni. L'effetto è evidente anche su linfociti umani, la cui proliferazione in presenza di una stimolazione antigenica è aumentata dal ginsenoside Rg1; l'effetto immunostimolante è maggiore sui linfociti di soggetti anziani, e nelle condizioni di depressione della funzionalità

⁴⁸⁹ “Effects of Panax ginseng on the spontaneous motor activity and central dopaminergic systems in old rats were investigated and compared with those in young rats... These results suggest that subchronic intake of ginseng extract inhibits the activity of nigro-striatal dopamine neurons in the daytime and activates spontaneous motor activity during the dark period in old rats, while it produces opposite effects in young rats” (Watanabe H, Ohta H, Imamura L, Asakura W, Matoba Y, Matsumoto K. Section of Pharmacology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. Effect of Panax ginseng on age-related changes in the spontaneous motor activity and dopaminergic nervous system in the rat. *Jpn J Pharmacol* 1991; 55: 51-6).

⁴⁹⁰ “This study was performed to determine the active constituents of the root of Panax ginseng C. A. Meyer in the amelioration of ethanol-induced impediment of brain growth in the neonatal stage... A saponin fraction of ginseng extract prevented this ethanol-induced reduction of brain weight. Some ginseng saponins including ginsenosides Rg1, Rb2, Rd, Rf and Re effected stimulated a potent recovery of cerebellum growth in this animal model” (Okamura N, Kobayashi K, Akaike A, Yagi A. Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University, Hiroshima, Japan. Protective effect of ginseng saponins against impaired brain growth in neonatal rats exposed to ethanol. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 270-4).

⁴⁹¹ “This study investigated the effect of a dried ginseng extract on polymorphonuclear leucocytes (PMNL) in bovine blood and milk. In a test for chemiluminescence (CL), PMNL were pre-incubated in ginseng solution at 37 °C in 5% CO₂ for 60 min, and then stimulated with bovine serum opsonized zymosan... The proportion of actively phagocytic cells in the ginseng-treated group was greater than that in the non-ginseng treated group” (Hu S, Concha C, Cooray R, Holmberg O. Department of Veterinary Medicine, College of Animal Sciences, Zhejiang Agricultural University, People's Republic of China. Ginseng-enhanced oxidative and phagocytic activities of polymorphonuclear leucocytes from bovine peripheral blood and stripping milk. *Vet Res* 1995; 26: 155-61).

⁴⁹² “Ginseng (GS), the root of Panax ginseng CA Meyer, has been used in China for thousands of years to enhance the body's resistance to many diseases. In the present study, a dry ginseng extract was investigated to evaluate its immunomodulating effects *in vitro* on the peripheral blood and stripping milk lymphocytes. The response was significantly augmented (approximately 20%) in the peripheral blood lymphocytes incubated with GS extract in combination with PWM, as compared with the cells incubated with PWM alone...” (Concha C, Hu S, Holmberg O. Department of Veterinary Microbiology, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden. The proliferative responses of cow stripping milk and blood lymphocytes to pokeweed mitogen and ginseng *in vitro*. *Vet Res* 1996; 27: 107-15).

⁴⁹³ “Effect of panaxatriol ginsenoside (PG) on interleukin-1 (IL-1) gene expression was studied by using wheat germ extract (cell-free translation system) and IL-1 bioassay. The results showed that IL-1 production increased by 40% (487-682 U/ml) at maximum during cell culture (0-84 h) after PG (10 µg/ml) was added to phytohemagglutinin (PHA, 50 µg.ml⁻¹) stimulated lymph node cells...” (Tian ZG, Yang GZ. Department of Immunology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, China. Promoting effect of panaxatriol ginsenoside on gene expression of human interleukin-1. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1993; 14: 159-61).

leucocitaria⁴⁹⁴.

I ginsenosidi agirebbero in senso immunostimolante con un meccanismo di azione postrecettoriale, regolando i livelli intracellulari di cAMP e cGMP⁴⁹⁵. Nel ratto anziano questo porterebbe ad una espressione dei recettori per l'interleuchina 2 (IL-2) ed alla proliferazione delle cellule immunitarie della milza⁴⁹⁶. E' noto che la depressione immunitaria che colpisce l'anziano è caratterizzata proprio da una ridotta capacità proliferativa dei linfociti e da una ridotta produzione di IL-2⁴⁹⁷.

In vivo il *Panax ginseng* stimola l'attività delle cellule "natural killer" (NK) e ne facilita il recupero dell'attività, quando questa sia stata compromessa sperimentalmente. Inoltre, il *Panax ginseng* difende l'animale da esperimento dall'infezione sperimentale con *L. monocytogenes*. Sempre nel topo, alla dose di 10 mg/kg, il ginsenoside Rg1 aumenta il numero delle "plaque-forming cells" e delle agglutinine ematiche indotte dalla somministrazione di un antigene, e stimola l'attività delle cellule "natural killer"⁴⁹⁸. Il Ginsenoside Rg1, inoltre, ripristina la funzionalità delle difese immunitarie, dopo che queste sono state compromesse da un trattamento con ciclofosfamide.

L'attività immunostimolante del *Panax ginseng* è stata studiata nell'uomo in una

⁴⁹⁴ "We used the saponin Rg1 extracted from Panax ginseng to study its effects on lymphocytes of 10 young and 19 elderly persons. The proliferative response of lymphocytes cocultured for 72 h with PHA and saponin was measured by using MTT method and the 3H-TdR incorporation procedure. PHA and Rg1 had stimulative effects on the phenotype of lymphocytes ($P < 0.001$). Rg1 also increased the fluidity of lymphocyte membrane of the aged ($P < 0.001$). The CD25 and CD45RA positive cells of lymphocytes in the elderly were lower than those of the young people, $8.6\% \pm 2.7\%$ vs $10.43\% \pm 3.5\%$; $20.95\% \pm 15.5\%$ vs. $50.86\% \pm 4.2\%$, respectively... **We discussed the cause of declined immune function of lymphocytes of aged person and the mechanism of the effect of P. ginseng on lymphocytes**" (Liu J, Wang S, Liu H, Yang L, Nan G. Department of Immunology, Beijing Institute of Geriatrics, Beijing Hospital, China. Stimulatory effect of saponin from Panax ginseng on immune function of lymphocytes in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1995; 83: 43-53).

⁴⁹⁵ "The immunopotentiating effects of the traditional Chinese drugs Ginsenoside (GS) and Glycyrrhiza polysaccharide (GPS) are reported. It was demonstrated that GS promotes the phagocytic activity of plaque-forming cells (PFC) and enhances the mitogenesis of T and B lymphocytes primed by mitogens. **The mechanism of these effects is related to the ratio of cGMP to cAMP...**" (Yang G, Yu Y. Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun. Immunopotentiating effect of traditional Chinese drugs: ginsenoside and glycyrrhiza polysaccharide. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll* 1990; 5: 188-93).

⁴⁹⁶ "Using methods of fluorescence flow cytometry and Western blot analysis, Rg1 was found to enhance the expression of IL-2 receptor α chain and inhibit the release of soluble IL-2 receptor... **the results of the present studies suggest that one of the mechanisms by which Rg1 enhances immune function in old rats might be mediated by increase of cAMP and cGMP contents**, resulting in IL-2 gene expression and splenocyte proliferation" (Liu M, Zhang JT. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing. Studies on the mechanisms of immunoregulatory effects of ginsenoside Rg1 in aged rats. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1996; 31: 95-100).

⁴⁹⁷ "In the present studies, **Rg1 was shown to selectively enhance the proliferation of lymphocytes and the production of IL-2 in aged rats...** According to these results, it is reasonable to consider Rg1 an immunoregulator rather than a purely "immunopotentiating agent" (Liu M, Zhang JT. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Immunoregulatory effects of ginsenoside Rg1 in aged rats. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1995; 30: 818-23).

⁴⁹⁸ "*Panax ginseng*, employed for its putative medicinal properties in South Asia, was examined for its immunomodulatory properties in mice... *Panax ginseng* provided a degree of protection against infection with *L. monocytogenes*... **Taken together, these data suggest that Panax ginseng has some immunomodulatory properties, primarily associated with NK cell activity**" (Kim JY, Germolec DR, Luster MI. Immunotoxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina 27709. *Panax ginseng as a potential immunomodulator: studies in mice. Immunopharmacol Immunotoxicol* 1990; 12: 257-76).

sperimentazione clinica in doppio cieco. Gruppi di 20 volontari sani sono stati trattati per 8 settimane con placebo, estratto acquoso di ginseng ed estratto standardizzato di ginseng, alla posologia di 100 mg x 2/die. In entrambi i gruppi trattati con ginseng è stato osservato un aumento statisticamente significativo della chemotassi e dell'attività fagocitaria dei polimorfonucleati (PMN), dei linfociti totali e dei linfociti T4 (helper) e T8 (suppressor), e dell'attività delle cellule NK. L'effetto immunostimolante era più marcato nei volontari trattati con l'estratto standardizzato, che con l'estratto acquoso⁴⁹⁹.

All'attività immunostimolante del *Panax ginseng* potrebbero contribuire, oltre ai ginsenosidi, le saikosaponine⁵⁰⁰, alcuni polipeptidi e due polisaccaridi isolati dalla radice – il ginsenano S-IA ed il ginsenano S-IIA – che hanno mostrato una attività protettiva del sistema reticoloendoteliale ed una attività anticomplementare⁵⁰¹. Un altro polisaccaride – il rhamnogalacturonano II (GL-4IIb2) – stimola nell'uomo l'attività dei macrofagi⁵⁰².

⁴⁹⁹ “The effect of *Panax ginseng* extracts on cell-mediated immune functions in man has been investigated. Three groups, each consisting of twenty healthy volunteers, were treated under conditions of double blindness with capsules containing lactose (Control Group B), with capsules containing 100 mg of aqueous extract of the drug (Group A), and with capsules containing 100 mg of standardized extract of the drug (Group C). All the patients took one capsule every 12 h for 8 weeks. Blood samples were withdrawn before beginning the treatment, at the fourth week and at the eighth week. The immune parameters examined were the following: chemotaxis of PMNs, phagocytosis index (PHI), phagocytosis fraction (PHF), intracellular killing, total lymphocytes (T3), T helper (T4) subset, suppressor cells (T8) subset, blastogenesis of circulating lymphocytes, natural killer-cell activity (NK). Chemotaxis proved to be enhanced ($p<0.05$) already at the fourth week in Group A as well as in Group C; the increase became even more marked ($p<0.001$) at the eighth week in subjects belonging to Group C. PHI and PHF proved to be enhanced ($p<0.05$) at the eighth week in subjects of Group A; these increases were found to be higher in subjects of Group C ($p<0.001$) already starting at the fourth week. Intracellular killing was shown to be significantly increased ($p<0.05$) already at the fourth week in Groups A and C; the increase becomes highly significant in both groups ($p<0.001$) at the eighth week; however, a significant increase ($p<0.05$) at the eighth week was also noticed in the placebo group (Group B)” (Scaglione F, Ferrara F, Dugnani S, Falchi M, Santoro G, Fraschini F. Dept. of Pharmacology, Chemotherapy and Toxicology, University of Milan, Italy. Immunomodulatory effects of two extracts of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 537-42).

⁵⁰⁰ “Macrophage activation by saikosaponins and saikogenins was investigated and compared with that by other saponins and macrophage stimulants. **Saikosaponins a and d induced a marked cell accumulation in the peritoneal cavity when administered intraperitoneally**” (Kumazawa Y, Takimoto H, Nishimura C, Kawakita T, Nomoto K. School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan. Activation of murine peritoneal macrophages by saikosaponin a, saikosaponin d and saikogenin d. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 21-8).

⁵⁰¹ “Two acidic polysaccharides, called ginsenan S-IA and ginsenan S-IIA, were isolated from the root of *Panax ginseng* C. A. Meyer... **Both polysaccharides showed remarkable reticuloendothelial system-potentiating activity in a carbon clearance test and pronounced anti-complementary activity.** These substances are the first examples having a relatively high content of both α -3,5-branched L-arabinose and β -1,4-linked D-galactose units among the acidic arabinogalactans with activities on phagocytosis and anti-complement” (Tomoda M, Hirabayashi K, Shimizu N, Gonda R, Ohara N, Takada K. Kyoritsu College of Pharmacy, Tokyo, Japan. Characterization of two novel polysaccharides having immunological activities from the root of *Panax ginseng*. *Biol Pharm Bull* 1993; 16: 1087-90).

⁵⁰² “A complex pectic polysaccharide (GL-4IIb2) has been isolated from the leaves of *Panax ginseng* C.A. Meyer, and shown to be a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide...” (Shin KS, Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H. Oriental Medicine Research Center, Kitasato Institute, Tokyo, Japan. Rhamnogalacturonan II from the leaves of *Panax ginseng* C.A. Meyer as a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide. *Carbohydr Res* 1997; 300: 239-49).

Sinergismo con i vaccini influenzali. Come conseguenza della sua attività stimolante la risposta immunitaria, il *Panax ginseng* sembra potenziare gli effetti protettivi del vaccino antinfluenzale in una sperimentazione clinica in doppio cieco controllata⁵⁰³.

Attività anti-invecchiamento. Come conseguenza degli effetti sul sistema immunitario e sulla memoria, il *Panax ginseng* è proposto – da solo o in associazione ad altri fitocomplessi⁵⁰⁴ – come un rimedio contro l'invecchiamento.

In una sperimentazione clinica in singolo cieco, il *Panax ginseng* prolunga in qualche modo la funzionalità dell'organismo nell'anziano, anche se gli AA non specificano i termini del miglioramento⁵⁰⁵. In un altro lavoro su 358 pazienti di età media-avanzata, la somministrazione di saponine di *Panax ginseng* 50 mg x 3/die determina un effetto "anti-senilità", descritto dagli AA come un effetto benefico sulla memoria, sulla funzionalità delle difese immunitarie e del corticosurrene, sull'attività cardiocircolatoria, con riduzione del numero di episodi di *angina pectoris* e di extrasistoli ventricolari⁵⁰⁶. Tuttavia, alcuni AA non escludono un effetto diretto sul processo di invecchiamento⁵⁰⁷, mentre altri negano

⁵⁰³ “The aim of the study was to determine the properties of a standardized extract of ginseng root in inducing a higher immune response in vaccination against influenza. Attention was also paid to the common cold in this multicentre, two-arm, randomized, placebo-controlled, double-blind investigation. A total of 227 volunteers who visited 3 private practices in Milan received daily oral capsule doses of either placebo (113) or 100 mg of standardized ginseng extract G115 (114) for a period of 12 weeks... As a result, while the frequency of influenza or common cold between weeks 4 and 12 was 42 cases in the placebo group, it was only 15 cases in the G115 group, the difference being statistically highly significant ($p < 0.001$)... Natural killer (NK) activity levels at weeks 8 and 12 were nearly twice as high in the G115 group as compared to the placebo group ($p < 0.0001$). In all the volunteers, laboratory values of 24 safety parameters showed no significant differences between the end and the beginning of the 12-week study in either of the groups. There were only 9 adverse events in the study, the principal one being insomnia” (Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M, Cogo R. Department of Pharmacology, University of Milan, Italy. Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22: 65-72).

⁵⁰⁴ “The development of a predominantly geriatric community worldwide has become an inevitable fact. Antiageing agents could be, in a certain sense, attentive to the well-being of the aged... A list of Chinese medicinal plants used as or related to the antiageing agents are presented. Specifically, five Chinese traditional drugs, Herba Epimedii, Fructus Lycii, Radix Polygoni multiflori, Radix Cynanchi auriculati and Ganoderma along with a composite prescription 'American Ginseng Royal Jelly' are selected as representatives. The prospect of research and development of antiageing drugs based on natural origin is also discussed” (Xiao PG, Xing ST, Wang LW. Institute of Medicinal Plant Development (IMPLAD), Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), Beijing. Immunological aspects of Chinese medicinal plants as antiageing drugs. *J Ethnopharmacol* 1993; 38: 167-75).

⁵⁰⁵ “71 cases with age over sixty were randomly divided into treated group and control group, and observed by single-blind method. 36 cases were administered with American ginseng compound liquor as a treated group, 35 cases were administered with American ginseng liquor only as a control group... It showed that these two recipes both had the efficiency on prolonging the functional age ($P<0.05$)” (Cui J, Chen KJ. Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing. American ginseng compound liquor on retarding-aging process. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1991; 11: 457-60).

⁵⁰⁶ “The results showed that Ginseng-Rhizome saponin (GRS)possessed antisenility effect and marked effect on relieving the symptoms of aging, adjusting organic metabolism and improving physiological function, etc., such as promoting memory, raising the amount of white cells and improving organic immunity function. GRS both improved the function of hypophysisgonad axis and the function of adrenal cortex” (Zhao XZ. Zhejiang College of TCM, Hangzhou. Antisenility effect of ginseng-rhizome saponin. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1990; 10: 586-9, 579).

⁵⁰⁷ “These results revealed that the ANP gene expression declined during ontogenetic ageing development and ginsenosides possessed anti-ageing effects in the heart endocrineous function aspect” (Hong M, Jin Y, Mai YQ, Boersma A, Han KK, Vantyghem MC, Lefebvre J. Department of Biochemistry, Norman Bethune University of Medical Sciences, Jilin Province, People's Republic of China. The decline of atrial natriuretic peptide (ANP)

un effetto del *Panax ginseng* nell'anziano⁵⁰⁸.

E' da notare che il malonilginsenoside Rb1 potenzia la crescita dei neuroni indotta da NGF (nerve growth factor), e questa attività potrebbe influire positivamente sulla perdita di cellule neuronali caratteristica dell'invecchiamento cerebrale⁵⁰⁹.

Attività antiaggregante piastrinica. Il panaxinolo ed i ginsenosidi Ro, Rg1 ed Rg2, inibiscono l'aggregazione piastrinica, ma solo il panaxinolo riduce la formazione di trombossano in piastrine di coniglio⁵¹⁰. Il panaxinolo agisce sull'aggregazione indotta da collagene, acido arachidonico, ADP, ionoforo A23187, PAF e trombina, inibendo la produzione di trombossano e bloccando la seconda fase della aggregazione⁵¹¹. Risultati analoghi sono osservati su piastrine umane⁵¹².

In vivo la somministrazione di ginsenosidi a dosi comprese fra 25 e 100 mg/kg p.o. nel coniglio, stimola la produzione di prostaciclina e riduce quella di trombossano⁵¹³. Un

gene expression in older rats and the effects of ginsenoside on ANP gene expression. Comp Biochem Physiol B 1992; 101: 35-9).

⁵⁰⁸ "This study aimed to examine the effect of ginseng as an adjuvant to treatment and rehabilitation of geriatric patients in a double blind, controlled clinical trial... In conclusion, **no identifiable effect of ginseng as an adjuvant to treatment and rehabilitation of geriatric patients was observed**" (Thommessen B, Laake K. Department of Geriatric Medicine, Ullevaal Hospital, Oslo, Norway. *No identifiable effect of ginseng (Gericomplex) as an adjuvant in the treatment of geriatric patients. Aging* 1996; 8: 417-20).

⁵⁰⁹ "Effects of malonylginsenoside Rb1 (GRb1-m) isolated from dried root of Panax ginseng C. A. Meyer (Araliaceae) on neuronal survival and neurite outgrowth were compared with those of ginsenoside Rb1 (GRb1)... **These results suggest, first, that GRb1-m potentiates NGF-induced neurite outgrowth of chick embryonic DRGs and DRG neurons, but behaves in a slightly different manner from GRb1**, and, second, that the effects of the two saponins may work primarily on neurons causing the potentiation of NGF-induced neurite outgrowth" (Nishiyama N, Cho SI, Kitagawa I, Saito H. Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Japan. *Malonylginsenoside Rb1 potentiates nerve growth factor (NGF)-induced neurite outgrowth of cultured chick embryonic dorsal root ganglia. Biol Pharm Bull* 1994; 17: 509-13).

⁵¹⁰ "Panaxynol and ginsenosides Ro, Rg1, and Rg2 were found to be the main antiplatelet components in the diethyl ether and 1-butanol fractions... **Panaxynol inhibited the aggregation, release reaction, and thromboxane formation in rabbit platelets while ginsenosides Ro, Rg1, and Rg2 suppressed the release reaction only**" (Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Graduate Institute of Pharmaceutical Chemistry, China Medical College, Taichung, Taiwan. *Antiplatelet components in Panax ginseng. Planta Med* 1990; 56: 164-7).

⁵¹¹ "The antiplatelet effect of panaxynol isolated from the diethyl ether layer was compared with those of ginsenosides... **It is concluded that panaxynol is the most potent antiplatelet agent in ginseng and its mechanism of action is chiefly due to the inhibition of thromboxane formation**" (Teng CM, Kuo SC, Ko FN, Lee JC, Lee LG, Chen SC, Huang TF. Pharmacological Institute, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei. *Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. Biochim Biophys Acta* 1989; 990: 315-20).

⁵¹² "The non-saponin fraction (NSF; lipophilic fraction) from the roots of Panax ginseng inhibited the aggregation of human platelets induced by thrombin (0.1 units/ml) in a dose-dependent manner... **The results suggest that NSF may regulate the levels of cGMP and TXA2 to inhibit platelet aggregation induced by thrombin**" (Park HJ, Rhee MH, Park KM, Nam KY, Park KH. Department of Biochemical Pharmacology, Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, Taejon. *Effect of non-saponin fraction from Panax ginseng on cGMP and thromboxane A2 in human platelet aggregation. J Ethnopharmacol* 1995; 49: 157-62).

⁵¹³ "Total saponins of Panax notoginseng (PNS) were given orally 100 mg/(kg.d) to rabbit for 8 wk... **These results show that the anti-atherosclerotic action of PNS may be a result of the correction of the unbalance between prostacyclin and thromboxane A₂**" (Shi L, Fan PS, Wu L, Fang JX, Han ZX. Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, China. *Effects of total saponins of Panax notoginseng on increasing*

supplemento dietetico con *Panax ginseng* alla percentuale dello 0,0025% modifica la concentrazione intrapiastrinica dei nucleotidi ciclici, riducendo la potenzialità proaggregante delle piastrine⁵¹⁴.

Attività sull'apparato cardiovascolare. Il *Panax ginseng* ed i ginsenosidi risultano attivi in molti modelli di ischemia-riperfusione del cervello alla dose di 100 mg/kg iv⁵¹⁵, e nel miocardio alla dose di 100-200 mg/kg⁵¹⁶. In un modello di ischemia-riperfusione del miocardio da legatura dell'arteria coronarica, i ginsenosidi sono risultati attivi nel ridurre i segni biochimici ed elettrofisiologici di ischemia alla dose di 10 mg/kg IV o con una infusione di 80 µg/kg/min⁵¹⁷. In un modello sperimentale di infarto del miocardio, i ginsenosidi sono risultati attivi alla posologia di 100 mg/kg i.p.⁵¹⁸

L'effetto protettivo del *Panax ginseng* si estende anche ai danni da ischemia del rene, dove

PGI2 in carotid artery and decreasing TXA2 in blood platelets. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1990; 11: 29-32).

⁵¹⁴ "We have studied the effect of dietary supplementation with 25 mg (0.0025% of the total diet) of a lipophilic fraction (LF) from Panax ginseng on rat platelet aggregation induced by collagen or thrombin, and on blood coagulation... **these results suggest that dietary LF regulates the levels of cGMP and cAMP, and prolongs the time interval (TT, APTT) between the conversion of fibrinogen to fibrin.** Accordingly, our data demonstrate that dietary LF has an antithrombotic effect in vivo" (Park HJ, Lee JH, Song YB, Park KH. Department of Clinical Pathology, College of Health Science, Inje University, Kimhae Kyongsangnam-do, Korea. Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from Panax ginseng on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. Biol Pharm Bull 1996; 19: 1434-9).

⁵¹⁵ "The correlation between protective effect of ginsenosides Rb + R0 and brain endogenously-derived prostacyclin synthesis, thromboxane A2 formation and lipid peroxidation were estimated in rats... **It is concluded that ginsenosides possess protective effect on cerebral ischemia-reperfusion injury of rats and ginsenosides Rb + R0 are the active principles.** The underlying mechanism of protection is ascribed partially or mainly to the facilitated synthesis and release of prostacyclin, reduced formation of thromboxane A2 and inhibited generation of free radicals and subsequent lipid peroxidation" (Chu GX, Chen X. Department of Pharmacology, Hu-nan Medical University, Changsha, China. Anti-lipid peroxidation and protection of ginsenosides against cerebral ischemia-reperfusion injuries in rats. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1990; 11: 119-23).

⁵¹⁶ "Effects of total saponins of *Panax notoginseng* (PNS) and purified ginsenosides Rb1 and Rg1 from PNS on myocardial injury induced by cardiac ischemia and reperfusion were studied with rat hearts in situ and in vitro... **The results show that PNS, Rb1, and Rg1 prevent cardiac ischemia and the action is considered to be related to the inhibition of lipid peroxidation**" (Li X, Chen JX, Sun JJ. Department of Pharmacology, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, China. Protective effects of *Panax notoginseng* saponins on experimental myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rat. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1990; 11: 26-9).

⁵¹⁷ "To verify whether ginsenosides will attenuate the myocardial ischemia and reperfusion injury, the left anterior descending coronary artery (LAD) was snared for 2 hours in 23 dogs and then the ischemic myocardium was reperfused. 45 minutes after ischemia, the animals were randomly divided into a ginsenosides group (n = 11, receiving a slow IV bolus of ginsenosides 10 mg/kg and then a continuous infusion of 80 µg/kg/min) and a saline solution group (n = 12 receiving equal amount of glucose in saline)... **These results show that ginsenosides can protect the ischemic myocardium and reperfusion injury of myocardium**" (Zhang J, Sun JP, He JB. Department of Cardiology, PLA General Hospital. Protective effects of ginsenosides in myocardial ischemia and reperfusion injury. Chung Hua Nei Ko Tsa Chih 1990; 29: 653-5).

⁵¹⁸ "In the model of myocardial infarction produced by occlusion of left anterior descending coronary artery (LAD) in rabbit, gypenosides (GP 100 but not 50 mg/kg, ip) reduced myocardial infarct size and decreased serum free fatty acid (FFA)... **The results indicate that the protective effect of GP on myocardial infarction may be correlated with its prevention of myocardial lipid peroxidation, and attributed to the amelioration of FFA metabolic deterioration**" (Xiong WS, Yan XD, Shen N, Qiu FL, Chen X. Department of Pharmacology, Hunan Medical University, Changsha, China. Protective effects of gypenosides on experimental myocardial infarction. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1990; 11: 427-30).

i ginsenosidi alla dose di 30 mg/kg migliorano la funzionalità renale compromessa da una condizione ischemica sperimentale⁵¹⁹.

All'attività protettiva nei confronti dell'apparato cardiovascolare contribuisce in larga misura l'effetto stimolatorio del *Panax ginseng* sulla produzione di nitrossido ad attività vasodilatatrice.

In associazione a *Ligusticum chuanxiong* Hort., *Carthamus tinctorius* L. e *Salvia miltiorrhiza* Bge, il *Panax ginseng* è risultato altrettanto attivo della nifedipina nel ridurre il danno neuronale conseguente ad una ischemia parziale del sistema nervoso centrale da legatura delle carotidi nel ratto⁵²⁰.

Associato all'*Astragalus mongolicus* e alla *Angelica sinensis*, il *Panax ginseng* è stato utilizzato nel prevenire l'ipertensione polmonare e la ridotta contrattilità ventricolare sinistra conseguenti ad ipossia polmonare, indotta nel ratto in una camera ipobarica che riproduceva le condizioni atmosferiche di una altezza di 5000 m circa. Il prodotto ("Qi-Xue") si è dimostrato efficace nel migliorare la contrattilità miocardica e nel ridurre l'aumento della pressione polmonare⁵²¹.

In vivo il *Panax ginseng* protegge il coniglio dalle alterazioni del seno nodale alla dose di 50 mg/kg⁵²².

Nell'uomo, la somministrazione di 200 mg di *Panax ginseng* in associazione al *Ginkgo biloba*, determina una riduzione della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della aggregazione piastrinica⁵²³. Una sperimentazione clinica randomizzata ha dimostrato l'efficacia dei ginsenosidi nella prevenzione dei danni da ischemia miocardica durante interventi chirurgici a cielo aperto⁵²⁴.

⁵¹⁹ Zhang Y. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Jiangxi Medical College, Nanchang. Protective effects of ginsenosides on warm ischemic damages of the rabbit kidney. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1992; 72: 84-5.

⁵²⁰ Leung AW, Mo ZX, Zheng YS. Department of Biochemistry, Chinese University of Hong Kong, Shatin, N.T. Reduction of cellular damage induced by cerebral ischemia in rats. *Neurochem Res* 1991; 16: 687-92.

⁵²¹ Zhao L. Institute of Basic Medical Sciences, Beijing. Prevention of hypoxic pulmonary hypertension with "qi-xue" injection. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1990; 12: 51-5.

⁵²² "This experiment was carried out to evaluate the effect of ginsenosides from stems and leaves (GSL) on the sinus node dysfunction (SND) by observing the changes of the electrophysiological parameters of sinus node in limited period... **It was suggested that GSL exerted protective effects on the experimental sinus node dysfunction**" (Gao D, Lou F, Jin F. Cardiocerebrovascular Institute, Second Affiliated Hospital, Zhejiang Medical University, Hangzhou. Protection on experimental sinus node dysfunction in rabbits with ginsenosides. *Chung Hua Hsin Hsueh Kuan Ping Tsa Chih* 1992; 20: 38-40).

⁵²³ "Gincosan is a combined preparation containing 60 mg ginkgo biloba and 100 mg ginseng, standardized of 24% ginkgo flavone glycosides and 4% ginsenosides. Hemorrhological and circulatory effect as well as blood pressure behavior after the administration of gincosan were studied in an acute trial on 10 voluntary subjects... **Diastolic blood pressure and heart rate decreased only in the high dosage group. The pathologically increased spontaneous platelet aggregation is reduced by both dosages...** A trend towards a decrease in the systolic blood pressure is revealed ($p<0.1$)" (Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E. Department of Clinical Hemostasiology and Transfusion Medicine, University of the Saarland, Homburg-Saar, Germany. Hemorrhological and circulatory effects of Gincosan. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 97-102).

⁵²⁴ "Thirty mitral valvular surgical patients were randomly divided into three groups for study of protective effects of Ginsenoside on myocardial ischemic and reperfusion injuries... **We conclude that both Ginsenoside in total and Ginsenoside Rb have protective effects on myocardial ischemic and reperfusion injuries in open heart surgery, and the effect of Ginsenoside in total is even better than that of Ginsenoside Rb**" (Zhan Y, Xu XH, Jiang YP. Department of Cardiothoracic Surgery, Second Affiliated Hospital, Hunan Medical University, Changsha. Protective effects of ginsenoside on myocardial ischemic and reperfusion injuries. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 1994; 74: 626-8).

Analoghi risultati sono stati ottenuti con il *Panax ginseng* in associazione con *Radix Paeoniae alba*⁵²⁵. Lo stesso composto è stato utilizzato in soggetti con cardiopatia ischemica, nei quali ha ridotto l'incidenza di *angina pectoris* di oltre il 90% e le alterazioni ischemiche dell'ECG, ed ha migliorato le capacità fisiche al "Treadmill test"⁵²⁶. L'effetto sembra dovuto ad una attività cronotropa e batmotropa negativa, dimostrato anche *in vitro* da una riduzione del potenziale di azione e dell'eccitabilità di cardiomiociti di ratto⁵²⁷.

Gli effetti del *Panax ginseng* sul sistema cardiovascolare sembrano estendersi anche ad una attività protettiva nei confronti dello sviluppo dell'aterosclerosi. Infatti, il *Panax ginseng* inibisce la migrazione di fibrocellule muscolari lisce nell'intima delle arterie, uno dei primi stadi della formazione della placca aterosclerotica⁵²⁸.

Attività ipoglicemizzante. Il ginsenoside Rg1 possiede una efficace azione ipoglicemizzante: l'effetto è dose-dipendente, dura circa 4 ore e non si riduce con la somministrazione ripetuta.

Il meccanismo dell'attività ipoglicemizzante dei ginsenosidi non è noto. La liberazione di insulina da cellule di ratto *in vitro* in risposta ad elevate concentrazioni di glucosio risulta potenziata in presenza di un estratto di *Panax ginseng*⁵²⁹. Il ginsenoside Rg1 non interferisce, né positivamente né negativamente, con l'azione dell'insulina, e le concentrazioni intracellulari di cAMP nell'epatocita non sono modificate dalla somministrazione di ginsenoside; al contrario, il trasporto intraepatocitario di glucosio è fortemente aumentato in presenza di ginsenoside⁵³⁰. Questo suggerisce che il ginsenoside

⁵²⁵ Hu JX, Jia GX, Yan ZR. General Hospital of Air Force, PLA of China, Beijing. Clinical and experimental study of shenshao tongguan pian in treating angina pectoris of coronary heart disease. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1990; 10: 596-9.

⁵²⁶ Liao JZ, Chen JJ, Wu ZM, Guo WQ, Zhao LY, Qin LM, Wang SR, Zhao YR. Clinical and experimental studies of coronary heart disease treated with yi-qi huo-xue injection. *J Tradit Chin Med* 1989; 9: 193-8.

⁵²⁷ Jiang Y, Zhong GG, Chen L, Ma XY. Central Laboratory of Physiology, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun, China. Influences of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 on electric and contractile activities of normal and damaged cultured myocardial cells. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1992; 13: 403-6.

⁵²⁸ "Migration of arterial smooth muscle cells (SMC) in the arterial wall plays an important role in the formation of intimal thickening of atherosclerotic lesions. In this study, we examined the effect of ginsenosides on SMC migration induced by platelet-derived growth factor (PDGF) and SMC-derived migration factor (SDMF). **Ginsenosides had inhibitory effects on SMC migration and the striking effects were observed with ginsenoside-Rb2 and -Rc in a dose-dependent manner. These results suggest that the administration of ginsenosides on the patients may prevent intimal thickening, in part, by inhibiting SMC migration in the arterial wall**" (Koyama N, Morisaki N, Saito Y, Yoshida S. Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Japan. *Inhibitory effect of ginsenosides on migration of arterial smooth muscle cells*. *Am J Chin Med* 1992; 20: 167-73).

⁵²⁹ "We investigated the long-term (24h) influence of high concentration glucose (26.4 mmol/L) on insulin release by culturing collagenase isolated rat pancreatic islets *in vitro*... **When added to the culture medium with 26.4 mmol/L glucose, Ginseng saponins markedly increased the responsiveness of islets to glucose stimulation, and augmented the sensitivity of incubated islets to additional Ginseng saponins**" (Li Q. Institute of Basic Medical Sciences, Beijing. *Effect of hyperglycemia on insulin release from isolated rat pancreatic islets*. *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1993; 15: 187-92).

⁵³⁰ "Sanchinoside C1 (ginsenoside Rg1), one of the major effective components of *Panax notoginseng*, was reported to be effective in lowering glucose-induced hyperglycemia and synergizing the action of insulin in normal animals... **The results showed that sanchinoside C1 was able to lower plasma glucose level in alloxan-diabetic mice**. The action was strengthened with repeated administration and tended to be dose-dependent; its effect lasted for more than four hours and no synergism or antagonism between sanchinoside C1 and insulin was observed" (Gong YH, Jiang JX, Li Z, Zhu LH, Zhang ZZ. Department of Pharmacology, Kunming Medical College. *Hypoglycemic effect of sanchinoside C1 in alloxan-diabetic mice*. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1991; 26: 81-5).

aumenti l'espressione sulla membrana cellulare dell'epatocita delle proteine trasportatrici di glucosio. Alcune evidenze sperimentali sembrano suggerire un aumento della quantità di GLUT2 sulla superficie dell'epatocita⁵³¹.

Alcuni AA hanno descritto attività insulino-simili del *Panax ginseng*, quali l'inibizione della lipolisi indotta da adrenalina e la stimolazione della lipogenesi a partire dal glucosio. Gli stessi AA hanno identificato nell'acido piroglutammico il componente responsabile di queste azioni⁵³².

Anche alcuni polipeptidi del *Panax ginseng* avrebbero una attività ipoglicemizzante dopo somministrazione parenterale di 50-200 mg/kg, sia nell'animale normale sia nell'animale reso sperimentalmente diabetico. Questi polipeptidi sarebbero privi di attività sul metabolismo dei lipidi, e ridurrebbero la glicogenosintesi epatica. L'attività ipoglicemizzante ed inibente la glicogenosintesi epatica dei polipeptidi del *Panax ginseng*, sono antagonizzate da un pretrattamento, ripetutivamente, con fentolamina e propanololo, suggerendo che questi composti possano agire attraverso recettori adrenergici⁵³³.

All'attività ipoglicemizzante del *Panax ginseng* potrebbero contribuire anche alcuni polisaccaridi (GH1) che, somministrati alla dose di 50-200 mg/kg ip o sc, ridurrebbero la glicemia e la gliconeogenesi. Gli stessi polisaccaridi, inoltre, stimolerebbero la fosforilazione ossidativa del glucosio, e l'attività di due enzimi – la succinato deidrogenasi e la citocromoossidasi – aumentando l'utilizzazione dei glucidi e, conseguentemente, anche dei lipidi⁵³⁴. Al contrario dei ginsenosidi, il polisaccaride GH1 aumenta la concentrazione intraepatocitaria di cAMP, stimolando l'adenilato ciclasi (AC) ed inibendo

⁵³¹ "The oral administration of the water extract of Ginseng Radix (GR) to normal and epinephrine-induced hyperglycemic mice caused a significant decrease in the blood glucose level 4 h after its administration... These results suggest that the hypoglycemic activity of GR is presumably due, at least in part, to the increment of GLUT2 protein content" (Ohnishi Y, Takagi S, Miura T, Usami M, Kako M, Ishihara E, Yano H, Tanigawa K, Seino Y. Department of Clinical Nutrition, Suzuka University of Medical Science and Technology, Faculty of Health Science, Mie, Japan. Effect of ginseng radix on GLUT2 protein content in mouse liver in normal and epinephrine-induced hyperglycemic mice. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 1238-40).

⁵³² "Korean red ginseng powder was found to contain adenosine and an acidic substance which inhibited epinephrine-induced lipolysis and stimulated insulin-mediated lipogenesis from glucose (3, 4)... Pyroglutamic acid exhibits selective modulations toward the opposite metabolic pathways in rat adipocytes; it inhibits the lipolysis but rather stimulates the lipogenesis. Based on these results, we suggest to call these substances (adenosine and pyro-glutamic acid) "selective modulators" (Takaku T, Kameda K, Matsuura Y, Sekiya K, Okuda H. Central Research Laboratory, School of Medicine, Ehime University, Japan. Studies on insulin-like substances in Korean red ginseng. *Planta Med* 1990; 56: 27-30).

⁵³³ "When ginseng polypeptide (GP) was administered iv or sc to mice or rats, the blood sugar and liver glycogen were decreased... The results suggest that the effect of GP on glucose metabolism may be related to adrenergic receptors. In addition, GP at doses which cause decreases of blood sugar and glycogen, inhibited LDH activity, and consequently produced decrease of lactic acid and increase of pyruvic acid" (Wang BX, Yang M, Jin YL, Liu P. Department of Pharmacology, Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun. Studies on the mechanism of ginseng polypeptide induced hypoglycemia. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 1990; 25: 727-31).

⁵³⁴ "Ginseng polysaccharides (GH1) 50-200 mg/kg ip or sc reduced blood glucose and liver glycogen of mice... GH1 increased the content of pyruvic acid, but decreased the content of lactic acid by weakening the activity of lactate dehydrogenase. GH1 accelerated oxidative-phosphorylation of carbohydrate since the activities of succinate dehydrogenase (SDH) and cytochrome oxidase (CCO) were obviously stimulated... It is suggested that the reduction of blood glucose and liver glycogen induced by GH1 be primarily due to the increase of carbohydrate utilization and the decrease of glycogenesis" (Yang M, Wang BX, Jin YL, Wang Y, Cui ZY. Academy of Traditional Medicine & Materia Medica of Jilin Province, Changchun, China. Effects of ginseng polysaccharides on reducing blood glucose and liver glycogen. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1990; 11: 520-4).

l'attività delle fosfodiesterasi. Attraverso questi meccanismi, il polisaccaride GH1 promuove la glicogenolisi ed inibisce la gliconeogenesi⁵³⁵.

L'efficacia terapeutica del *Panax ginseng* in soggetti con diabete mellito tipo II è stata studiata in una sperimentazione clinica in doppio cieco. I pazienti sono stati trattati con placebo o *Panax ginseng*, alla posologia di 100-200 mg/die, per 8 settimane. Al termine del trattamento è stata osservata una riduzione dell'emoglobina glicosilata (indice del controllo diabetico) ed una aumentata liberazione di insulina. Gli AA suggeriscono pertanto l'uso del *Panax ginseng* nel trattamento coadiuvante del diabete⁵³⁶.

Attività antigastrite ed antiulcera. L'estratto di *Panax ginseng* previene la formazione di lesioni o ulcere gastriche, indotte con diverse metodiche⁵³⁷. Sono state estratte due frazioni polisaccardiche di *Panax ginseng*, denominate GL2 e GL4, che risultano avere una buona attività preventiva sulla formazione di ulcere nel ratto da stress e da ligatura del piloro⁵³⁸. Il polisaccaride GL-4 risulta attivo ad una posologia di 50-200 mg/kg per via sottocutanea⁵³⁹. Anche il polisaccaride GL-BIII risulta attivo come antiulcera⁵⁴⁰.

L'attività antiulcera del ginseng sembra dovuta ad una ridotta secrezione di acido cloridrico. Infatti, il *Panax ginseng* riduce la produzione di acido cloridrico, sia spontanea sia indotta da istamina e pentagastrina⁵⁴¹.

Attività antiossidante. Come altri fitocomplexi, anche il *Panax ginseng* esercita una attività antiossidante⁵⁴², specialmente nei confronti della ossidazione da radicali liberi.

⁵³⁵ "The ginseng polysaccharides GH1 (100, 200 mg.kg-1) iv reduced liver glycogen and increased adenosine-3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) level and adenyl cyclase (AC) activity in mice... It is suggested that the reduction of liver glycogen induced by GH1 resulted from its obvious increase of cAMP which promoted glycogenolysis and decreased glycogenesis" (Yang M, Wang BX. Academy of Traditional Medicine and Materia Medica of Jilin Province, Changchun, China. Effects of the ginseng polysaccharides on reducing liver glycogen. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao 1991; 12: 272-5).

⁵³⁶ "To investigate the effect of ginseng on newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients... In this double-blind placebo-controlled study, 36 NIDDM patients were treated for 8 weeks with ginseng (100 or 200 mg) or placebo. Efficacy was evaluated with psychophysical tests and measurements of glucose balance, serum lipids, aminoterminalpropeptide (PIINP) concentration, and body weight... **Ginseng may be a useful therapeutic adjunct in the management of NIDDM**" (Sotaniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Department of Internal Medicine, University of Oulu, Finland. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Care 1995; 18: 1373-5).

⁵³⁷ Sun XB, Matsumoto T, Kiyohara H, Hirano M, Yamada H. Oriental Medicine Research Center, Kitasato Institute, Tokyo, Japan. Cytoprotective activity of pectic polysaccharides from the root of panax ginseng. J Ethnopharmacol 1991; 31: 101-7.

⁵³⁸ Sun XB, Matsumoto T, Yamada H. Oriental Medicine Research Center, Kitasato Institute, Tokyo, Japan. Purification of an anti-ulcer polysaccharide from the leaves of Panax ginseng. Planta Med 1992; 58: 445-8.

⁵³⁹ Sun XB, Matsumoto T, Yamada H. Oriental Medicine Research Center, Kitasato Institute, Tokyo, Japan. Anti-ulcer activity and mode of action of the polysaccharide fraction from the leaves of Panax ginseng. Planta Med 1992; 58: 432-5.

⁵⁴⁰ Kiyohara H, Hirano M, Wen XG, Matsumoto T, Sun XB, Yamada H. Oriental Medicine Research Center of the Kitasato Institute, Tokyo, Japan. Characterisation of an anti-ulcer pectic polysaccharide from leaves of Panax ginseng C.A. Meyer. Carbohydr Res 1994; 263: 89-101.

⁵⁴¹ Suzuki Y, Ito Y, Konno C, Furnya T. Medical & Membrane Research Laboratory, Nitto Denko Corporation, Osaka, Japan. Effects of tissue cultured ginseng on gastric secretion and pepsin activity. Yakugaku Zasshi 1991; 111: 770-4.

⁵⁴² "This study was conducted to investigate whether or not the antioxidation effect of ginseng extract directly inhibits decomposition of unsaturated fatty acid caused by iron and hydrogen peroxide-induced lipid

Entrambi in ginsenosidi Rb1 ed Rg1 hanno una attività inibente la lipoperossidazione⁵⁴³, come pure le saponine estratte dal *Panax ginseng*⁵⁴⁴.

Impotenza maschile. E' riportata una attività anti-impotenza maschile del *Panax ginseng* in soggetti con disfunzione erektil⁵⁴⁵. L'effetto potrebbe essere dovuto ad una aumentata produzione di nitrossido a livello dei corpi cavernosi⁵⁴⁶.

Tollerabilità. La severa U.S. Food & Drug Administration ha incluso il Ginseng nell'elenco delle droghe generalmente ritenute sicure⁵⁴⁷.

Gli effetti collaterali riportati in letteratura sull'uso del Ginseng riguardano agitazione e/o insomnia dovute a dosi eccessive, somministrazioni serali o ipersensibilità individuale verso il prodotto. E' stata descritta una sindrome da abuso di ginseng caratterizzata da tachicardia, insomnia, diarrea e nervosismo, più evidente a seguito di dosi elevate di droga e se associata ad altri stimolanti del sistema nervoso centrale. Due casi di midriasi e difficoltà all'accomodazione sono stati osservati in pazienti che facevano uso di *Panax ginseng*⁵⁴⁸. Altri effetti collaterali sono stati osservati, generalmente riferibili ad una attività anticolinergica⁵⁴⁹.

peroxidation, and whether this effect involves a hydroxyl radical-scavenging mechanism... **This antioxidant effect of ginseng may be responsible for its wide pharmacological actions in clinical practice by a free radical reaction-inhibition mechanism**" (Zhang D, Yasuda T, Yu Y, Zheng P, Kawabata T, Ma Y, Okada S. Department of Pathology, Okayama University Medical School, Japan. *Ginseng extract scavenges hydroxyl radical and protects unsaturated fatty acids from decomposition caused by iron-mediated lipid peroxidation*. Free Radic Biol Med 1996; 20: 145-50.

⁵⁴³ "Ginsenosides Rb1 and Rg1 were found to inhibit to some degree both VitC-NADPH and Fe2(+) -cysteine induced lipid peroxidation of rat liver and brain microsomes... **The inhibitory effect of Rb1 on VitC-NADPH induced lipid peroxidation was similar to that of VitE at the same concentration**" (Huang YS. Effect of ginsenosides Rb1 and Rg1 on lipid peroxidation of rat in vitro. Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao 1989; 11: 460-2).

⁵⁴⁴ Sun WJ, Ma N, Ma LX, Zhang YL, Feng WL. The effect of ginseng stem, leaf and rhizoma saponins on the formation of lipid peroxides in rats of various ages. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih 1989; 14: 300-2.

⁵⁴⁵ "To investigate the efficacy in treating erectile dysfunction and to develop a natural drug without complications, the results of ginseng treatments are compared to placebo and other drug. A total of 90 patients with 30 patients in each group were closely followed... **The overall therapeutic efficacies on erectile dysfunction were 60% for ginseng group and 30% for placebo and trazodone treated groups, statistically confirming the effect of ginseng (p < 0.05)**... The effects of saponin, extracted from ginseng, on smooth muscle of erectile tissues, can be evaluated using organ chamber or nitric oxide titration, thereby pinpointing the exact action mechanism of saponin. **As more informations are available, possible breakthrough in treatment of erectile dysfunction could be arisen from active saponin extracted from red ginseng, bringing hopes to many sufferers of erectile dysfunction**" (Choi HK, Seong DH, Rha KH. Severance Institute of Andrology Research, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. Int J Impot Res 1995; 7: 181-6).

⁵⁴⁶ "Ginsenosides, the active ingredients extracted from Panax ginseng, have been shown to promote nitric oxide (NO) release in bovine aortic endothelial cells... It is concluded that ginsenosides may release NO from endothelial cells, and enhance NO release from endothelial cells elicited by other vasoactive substances and from perivascular nitrenergic nerves in the corpus cavernosum. **These endothelial and neurogenic effects of ginsenosides in inducing relaxation of the corpus cavernosum may account for the aphrodisiac effect of Panax ginseng**" (Chen X, Lee TJ. Department of Pharmacology, SIU School of Medicine 62794-9230, USA. Ginsenosides-induced nitric oxide-mediated relaxation of the rabbit corpus cavernosum. Br J Pharmacol 1995; 115: 15-8).

⁵⁴⁷ Anonymous. Safe and unsafe herbs in herbal teas. Department of Health Education and welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration, Washington DC, U.S.A. (1975).

⁵⁴⁸ Lou BY, Li CF, Li PY, Ruan JP. Eye symptoms due to ginseng poisoning. Yen Ko Hsueh Pao 1989; 5: 96-7.

E' sconsigliato l'uso del Ginseng in soggetti con ipertensione grave ed in pazienti con patologie cardiache in terapia con cardiotonici. Si sconsiglia l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. L'uso in gravidanza e durante l'allattamento, per mancanza di sufficiente documentazione, va effettuato solo in caso di effettiva necessità.

Si consiglia di non assumere Ginseng in modo continuativo, ma effettuando cicli periodici intervallati da una sospensione temporanea del trattamento.

⁵⁴⁹ Chan TY. Department of Clinical Pharmacology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, New Territories. Anticholinergic poisoning due to Chinese herbal medicines. *Vet Hum Toxicol* 1995; 37: 156-7.

GLUCOMANNANO

NOME BOTANICO:

Amorphophallus konjac Koch. (Araceae)

PARTI USATE:

Polisaccaridi presenti nella radice.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Glucomannano (polimero di glucosio e mannosio).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Riduzione del senso di fame e dell'assorbimento intestinale di principi nutritivi. Attività ipolipemizzante ed ipoglicemizzante. Azione lassativa.

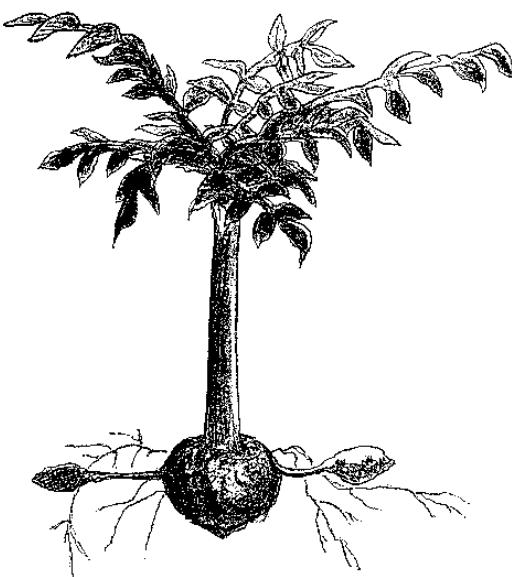
IMPIEGO CLINICO:

Obesità e sovrappeso. Iperlipidemia. Diabete non-insulino dipendente.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 334 mg (titolato in *indice di rigonfiamento* = 70; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana);

6 opercoli al dì, da assumere 30 minuti prima dei pasti principali con un abbondante bicchiere d'acqua.



EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Il Glucomannano può ridurre l'assorbimento di farmaci somministrati contemporaneamente. Si sconsiglia pertanto la somministrazione di farmaci in un intervallo compreso fra 30 minuti prima e 2 ore dopo l'assunzione di Glucomannano.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il **glucomannano** è un polisaccaride ad alto peso molecolare ottenuto dai tuberi di *Amorphophallus konjac* Kock⁵⁵⁰, costituito da glucosio e mannosio uniti da legami β -1,4, strutturalmente molto simile alla cellulosa.

Al contrario della cellulosa, che è insolubile ed assorbe acqua da 5 a 10 volte il suo peso, il glucomannano è solubile ed assorbe acqua fino a 100 volte il suo peso. Sciolto in acqua, il glucomannano forma nel giro di circa 30 minuti una soluzione molto viscosa, la cui viscosità aumenta lentamente fino ad un valore massimo dopo circa 4-5 ore.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il Glucomannano sono:

Meccanismo di azione. Il Glucomannano agisce come fibra dietetica solubile, aumentando la viscosità del bolo alimentare durante la digestione (forma un gel viscoso che si amalgama al bolo conferendogli l'aspetto di una massa liscia e molle) e formando un rivestimento non digeribile intorno alle particelle di cibo. Ciò ha l'effetto di ridurne la permanenza nel tratto gastrointestinale e di schermare parzialmente l'azione degli enzimi digestivi con conseguente ridotto assorbimento di principi nutritivi. Ne consegue l'uso del Glucomannano nell'obesità, nel diabete e nelle iperlipidemie.

Sovrappeso ed obesità. Metabolismo del glucosio e dei lipidi. Il Glucomannano riduce l'assorbimento intestinale di glucidi e lipidi, risultando – specialmente se associato ad una dieta ipocalorica - un valido presidio nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità. All'effetto sul peso corporeo contribuirebbe anche una stimolazione della termogenesi e, quindi, della dispersione di calorie, dopo il pasto.

Gli effetti del Glucomannano si estendono al profilo lipidico plasmatico ed al controllo della glicemia⁵⁵¹: in un gruppo di volontari sani è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche postprandiali di glucosio e di insulina dopo trattamento con glucomannano⁵⁵².

⁵⁵⁰ Li S, Cui X, Xie X, Ren Y, Zhou P. Institute of Nanjing Military Command for Drug Control. Detection of konjac glucomannan in seven *Amorphophallus* Blume species. *China Journal of Chinese Materia Medica* 1996; 21: 456-8.

⁵⁵¹ "Two groups of 25 severely obese patients underwent 3 months of hypocaloric diet therapy either alone or associated with a glucomannan-based fibrous diet supplement... **The diet + glucomannan group had a more significant weight loss in relation to the fatty mass alone**, an overall improvement in lipid status and carbohydrate tolerance, and a greater adherence to the diet in the absence of any relevant side effects. Due to the marked ability to satiate patients and the positive metabolic effects, **glucomannan diet supplements have been found to be particularly efficacious and well tolerated even in the long-term treatment of severe obesity**" (Vita PM, Restelli A, Caspani P, Klinger R. Centro per la Farmacoterapia delle Malattie Nutrizionali, Università degli Studi di Milano. Chronic use of glucomannan in the dietary treatment of severe obesity. *Minerva Medica* 1992; 83: 135-9).

⁵⁵² "The effect of fibre on postprandial thermogenesis was evaluated in seven healthy males... **Glucose and insulin responses were depressed over the first 2 h after the High fibre and Glucomannane c meals as compared to the Low fibre meal...** These results demonstrate that the fibre content of meals, besides the well known effect on energy intake, may also affect energy expenditure" (Scalzi L, Coltorti A, D'Arrigo E, Carandente V, Mazzacano C, Di Palo M, Contaldo F. Effect of dietary fibre on postprandial thermogenesis. *Int J Obesity* 1987; 11: 95-9).

L'efficacia terapeutica del Glucomannano nell'obesità è stata dimostrata in una sperimentazione in doppio cieco in 20 soggetti obesi, trattati con 1 g di fibra prima di ogni pasto principale, insieme ad un abbondante bicchiere d'acqua. Il risultato è stato una significativa riduzione del peso corporeo dopo 8 settimane di trattamento, accompagnata da una riduzione del colesterolo e delle LDL⁵⁵³. L'efficacia del Glucomannano nell'obesità è stata confermata più volte in letteratura negli ultimi anni⁵⁵⁴, insieme una evidente attività sul metabolismo del glucosio e dei lipidi.

Obesità infantile. Le fibre vegetali sono frequentemente utilizzate nel trattamento dell'obesità infantile. Una recente sperimentazione clinica in doppio cieco ha confrontato il Glucomannano ed il placebo in bambini com moderato sovrappeso, evidenziando una buona riduzione del peso corporeo. Nei bambini trattati con Glucomannano – ma non in quelli trattati con placebo -, è stato osservato un ridotto assorbimento di lipidi ed una riduzione della lipemia⁵⁵⁵.

Quando il Glucomannano è stato studiato in bambini relativamente più obesi (oltre il 50% di sovrappeso), alla posologia di 2-3 g/die, la differenza con il placebo è risultata statisticamente significativa dopo 2-4 mesi di trattamento; anche in questo caso è stata osservata una consistente riduzione della colesterolemia e della trigliceridemia. Non è stato osservato alcun effetto collaterale. In particolare, studi specifici hanno escluso significativi effetti negativi del Glucomannano sull'assorbimento intestinale di minerali ed oligoelementi⁵⁵⁶.

Obesità in gravidanza. Per la sua sicurezza di uso, il Glucomannano è stato utilizzato con successo nel trattamento dell'obesità in gravidanza e nel puerperio, e del diabete

⁵⁵³ "An eight-week double-blind trial was conducted to test purified glucomannan fiber as a food supplement in 20 obese subjects... Results showed a significant mean weight loss (5.5 lbs) using glucomannan over an eight-week period. Serum cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were significantly reduced (21.7 and 15.0 mg/dl respectively) in the glucomannan treated group. No adverse reactions to glucomannan were reported" (Walsh DE, Yaghoubian V, Behforooz A. Effect of glucomannan on obese patients: a clinical study. *Int J Obesity* 1984; 8: 289-93).

⁵⁵⁴ "The authors studied the behavior of body weight, blood glucose, total serum cholesterol, and hunger and satiety sensation in 30 patients treated for 60 days with a 1.200 kcal (5040 kj) diet plus either placebo or glucomannane. All the variables considered show that the low-calorie diet plus glucomannane is more effective than the low-calorie diet alone" (Cairella M, Marchini G. Servizio Speciale di Dietologia, Policlinico Umberto I, Università La Sapienza Roma. Evaluation of the action of glucomannan on metabolic parameters and on the sensation of satiation in overweight and obese patients. *Clinica Terapeutica* 1995; 146: 269-74).

⁵⁵⁵ Vido L, Facchin P, Antonello I, Gobber D, Rigon F. Department of Pediatrics, University of Padova, Italy. Childhood obesity treatment: double blinded trial on dietary fibres (glucomannan) versus placebo. *Padiatrie und Padologie* 1993; 28: 133-6.

⁵⁵⁶ "To evaluate the effectiveness of highly purified glucomannan in childhood obesity a study has been carried out in 23 obese children (12 boys and 11 girls, aged 5.2-15.8 years), with excess weight of $51 \pm 16\%$, treated with 2-3 caps twice a day of glucomannan fibres (2-3 gr/die), and in 30 obese children (aged 5-18 years) with excess weight of $51 \pm 10\%$, studied as controls... Excess weight and triglycerides levels were significantly decreased in treated obese patients than in obese controls 4 months after the beginning of the study. A decrease of cholesterol levels was also observed in treated obese patients, but not in controls, whereas serum iron, calcium, copper and zinc persisted unchanged. No important side-effects were observed in treated patients. On the basis of our results highly purified glucomannan fibres may be employed with effectiveness in obese and dyslipidemic children together with diet" (Livieri C, Novazi F, Lorini R. Clinica Pediatrica, Università di Pavia, Italia. The use of highly purified glucomannan -based fibers in childhood obesity. *Pediatria Medica e Chirurgica* 1992; 14: 195-8).

gestazionale. Il Glucomannano è risultato attivo ad una posologia di 3 g/die, e non ha determinato effetti negativi sulla gravidanza e sull'allattamento⁵⁵⁷.

Diabete. L'uso del Glucomannano nel diabete trova la sua giustificazione, sia per gli effetti sul peso corporeo sia per gli effetti sull'assorbimento di glucosio. E' infatti noto che una riduzione del peso corporeo in un soggetto diabetico, comporta di per sé – in assenza di altri trattamenti – un miglior controllo della glicemia. In aggiunta, il Glucomannano riduce l'assorbimento intestinale del glucosio.

Questa attività è stata dimostrata in soggetti obesi normoglicemici, sottoposti ad un carico orale di glucosio (OGTT). La contemporanea somministrazione di Glucomannano alla dose di 5 g, ha determinato una riduzione della glicemia postprandiale compresa fra il 7 ed il 16% a seconda delle condizioni sperimentali⁵⁵⁸. Una ridotta glicemia postprandiale è stata osservata anche dopo una colazione standard (biscotti e toast), integrata con la somministrazione di Glucomannano⁵⁵⁹. Ma il dato più interessante è che la somministrazione prolungata di Glucomannano riduce la risposta insulinemica al pasto, evidenziando un generale miglioramento della tollerabilità al glucosio⁵⁶⁰.

In studi recenti, il Glucomannano ed altre fibre dietetiche sono stati usati con successo al

⁵⁵⁷ "Vegetable fibres with a high viscosity reduce the levels of basal and post-prandial glycemia in both normal and diabetic subjects. The paper reports the results of a study to assess the value of glucomannan and guar in the treatment of excessive weight gain in pregnancy and gestational diabetes... **An oral glucose tolerance test was performed in all patients before and after therapy. A diminution of basal and post-OGTT glycemia values was observed in all subjects**" (Cesa F, Mariani S, Fava A, Rauseo R, Zanetti H. Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma. *The use of vegetable fibers in the treatment of pregnancy diabetes and/or excessive weight gain during pregnancy*. Minerva Ginecologica 1990; 42: 271-4).

⁵⁵⁸ "The present study was carried out on 24 obese subjects (5 males and 19 females). The patients, normoglycemics in their basic condition, were submitted to OGTT with 75 g of glucose in the morning before eating and were subdivided into two groups, the first (Group A) characterized by the sequence OGTT + placebo; after a few days, by another OGTT + experimental product; the second characterized by the inverse sequence. Four tablets (glucomannane) and four tablets of placebo was the posology employed... The results obtained show that the administration of **the product under study has led to a sharp decrease of the average glycemic values** with variations per cent ranging from 13% to 16% in Group A, from 10% to 11% in Group B and from 7% to 12% in the two groups considered on the whole. In conclusion, **the Authors wish an increased diffusion of dietary fibres and particularly of the glucomannanes in all those dysmetabolic forms having at their bases an unbalanced, hypercaloric alimentation**, rich in refined aliments and poor in fibres" (Magnati G, Arsenio L, Bodria P, Lateana M, Strata A. *Dietary fiber and OGTT: blood sugar variations after administration of a new purified glucomannane*. Acta Biomedica dell'Ateneo Parmense 1984; 55: 5-14).

⁵⁵⁹ "In the last years the use of alimentary fibres in dietetic management of diabetic patients increased. The aim of this work was to evaluate, in type 2 diabetic subjects, the glycaemic and insulinemic increments after a standard breakfast with glucomannans enriched biscuits and with common slices of toast containing the same amounts of carbohydrates and calories... **In conclusion our results show a reduction in glycaemic increments after breakfast with glucomannans-biscuits**. The decreased insulin secretion and the reduction of insulin need can longer preserve the functional reserve of β-cells" (Melga P, Giusto M, Ciuchi E, Giusti R, Prando R. Dipartimento di Medicina Interna, Cattedra di Malattie del Ricambio, Università degli Studi di Genova. *Dietary fiber in the dietetic therapy of diabetes mellitus. Experimental data with purified glucomannans*. Rivista Europea per le Scienze Mediche e Farmacologiche 1992; 14: 367-73).

⁵⁶⁰ "It is uncertain whether the beneficial effects of the high-fibre, high-carbohydrate diets generally recommended for improved glucose control in diabetic patients are in fact due to the fibre... **The results of GTTs showed, however, that long-term feeding of K-GM improved glucose tolerance significantly and decreased the area under the IRI response**. These long-term effects were more pronounced than the short-term effects. It is concluded that the **long-term ingestion of glucomannane per se has beneficial effects on glucose homeostasis in normal baboons** and that the possible mechanisms by which these effects are established warrant further investigation" (Vorster HH, De Jager J. *The effect of the long-term ingestion of konjac-glucomannan on glucose tolerance and immunoreactive insulin values of baboons*. South African Medical Journal 1984; 65: 805-8).

fine di abbassare i dosaggi di insulina e di altri agenti ipoglicemizzanti per il trattamento dei diabetici. Tredici soggetti diabetici hanno ricevuto una dieta supplementata con Glucomannano per 90 giorni: dopo 20 giorni la colesterolemia è scesa dell'11.2% e la glicemia del 29%⁵⁶¹.

Iperlipidemia. Gli effetti del Glucomannano sul metabolismo dei lipidi sono stati studiati in 63 soggetti sani, in uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo. I soggetti sono stati trattati con 3.9 g/die di Glucomannano, ed hanno mostrato al termine delle 4 settimane di trattamento una riduzione del colesterolo totale, delle lipoproteine LDL e dei trigliceridi, rispettivamente, del 10, 7.1 e 23%. E' stata anche osservata una modesta riduzione della pressione sistolica. Il colesterolo HDL non ha mostrato variazioni significative, né sono stati osservati effetti collaterali durante il trattamento⁵⁶². Il Glucomannano è risultato particolarmente attivo nelle dislipidemie di IIa e IIb⁵⁶³. L'effetto potrebbe essere dovuto al sequestro intestinale dei sali biliari e, conseguentemente, ad un ridotto assorbimento di colesterolo ed acidi grassi.

Attività antiaterosclerotica. Le attività del Glucomannano sul metabolismo del glucosio e dei lipidi, ha indotto alcuni AA ad ipotizzare un possibile effetto benefico sul processo atherosclerotico. In effetti, quando il Glucomannano è aggiunto ad una dieta ricca di colesterolo nell'animale da esperimento, l'incremento della lipemia e della colesterolemia è ridotto, come pure la progressione delle lesioni ateromatose dell'arteria⁵⁶⁴.

Stipsi. Per le sue caratteristiche di fibra igroscopica, il Glucomannano è utilizzato anche per correggere condizioni di stipsi cronica. La somministrazione della fibra alla dose di 3 g/die, insieme ad un consistente quantitativo di acqua, riduce significativamente il tempo di transito intestinale⁵⁶⁵. Il Glucomannano è stato proposto ed utilizzato con successo,

⁵⁶¹ Treatment of diabetes with glucomannane. *Lancet* 1979; 1: 987.

⁵⁶² "The effects of the soluble fiber konjac glucomannan (GM) on serum cholesterol concentrations were investigated in 63 healthy men in a double-blind crossover, placebo-controlled study. After a 2-wk baseline period, the subjects were given 3.9 g GM or placebo daily for 4 wk. After a washout period of 2 wk, crossover took place, followed by another 4 wk of treatment... GM fibers reduced total cholesterol (TC) concentrations by 10% ($p < 0.0001$), low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations by 7.2% ($P < 0.007$), triglycerides by 23% ($P < 0.03$), and systolic blood pressure by 2.5% ($P < 0.02$). High-density-lipoprotein cholesterol (HDL-C) and the ratio of LDL-C to HDL-C did not change significantly. No change in diastolic blood pressure or body weight was observed. No adverse effects were observed. The results of this study show that **GM is an effective cholesterol-lowering dietary adjunct**" (*Effect of short-term ingestion of konjac glucomannan on serum cholesterol in healthy men. Arvill A, Bodin L. Department of Clinical Physiology and Occupational Medicine, Orebro Medical Centre Hospital, Sweden. Am J Clin Nutr* 1995; 61: 585-9).

⁵⁶³ Fanelli V, Angelico F, Stefanutti C, Calvieri A, Fazio S. Effects of the integration of a habitual diet with glucomannan fiber in hypercholesterolemia. A clinical study in familial and sporadic hyperlipoproteinemia with lipo-proteic phenotype IIa and IIb. *Clin Ter* 1986; 119: 17-23.

⁵⁶⁴ "We have shown that cholesterol-fed diabetic rats developed atheromatous lesions in the aorta and coronary arteries, which were not observed in cholesterol-fed diabetic rats receiving concomitant supplementation with 15% glucomannan, a soluble dietary fiber concentrate... These results suggest that amelioration in hyperlipoproteinemia and hyperglycemia induced by the dietary fiber supplementation may help retard or prevent the atheromatous formation found in cholesterol-fed diabetic rats" (*Hozumi T, Yoshida M, Ishida Y, Mimoto H, Sawa J, Doi K, Kazumi T. Department of Medicine, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Japan. Long-term effects of dietary fiber supplementation on serum glucose and lipoprotein levels in diabetic rats fed a high cholesterol diet. Endocrine Journal* 1995; 42: 187-92).

⁵⁶⁵ "Mouth-to-cecum transit time was studied in 13 patients affected by chronic idiopathic constipation and 18 control subjects matched with the constipation group for age, sex, and dietary habits. In a preliminary investigation, all patients showed a prolonged whole gut (oroanal) transit time as measured with radiopaque markers. Mouth-to-cecum transit time was studied through the serial determination of breath H₂ after

nell’alleviare la condizione di stipsi, frequente nei soggetti in sovrappeso o nelle donne in gravidanza, sia da solo a posologia comprese fra i 3 ed i 4 g⁵⁶⁶, sia in associazione con lattulosio o altre fibre vegetali⁵⁶⁷. Per le sue proprietà di rieducazione dell’intestino e la sua sicurezza di uso, il Glucomannano è raccomandato da molti AA come presidio di prima scelta nel trattamento delle stipsi croniche⁵⁶⁸.

Interferenza con l’assorbimento di altri farmaci. E’ teoricamente possibile che la somministrazione di Glucomannano comporti una ridotta biodisponibilità di farmaci somministrati contemporaneamente; l’interazione può diventare critica nel caso di farmaci con ristretta finestra terapeutica. L’unico esempio riportato nella letteratura più recente (MEDLINE 1989 – 1998) riguarda la glibenclamide, il cui assorbimento è ridotto dal Glucomannano⁵⁶⁹, ma è molto probabile che una interazione analoga possa avvenire anche

administration of 12 g lactulose diluted in 120 ml water. Breath H₂ was measured with a gas analyzer and was determined in parts per million (ppm). Breath H₂ after lactulose was also determined in the group with constipation after a 10-day diet that included either glucomannan (1 g tid orally) or placebo administered in a double-blind manner. **The results show a statistically significant increase in mouth-to-cecum transit time in the group with constipation, compared with controls, and a return to within the normal range after the 10-day treatment with glucomannan.** With placebo, no difference in transit time was noted. We therefore suggest that chronic idiopathic constipation is a disease that involves the whole gut” (*Marzio L, Del Bianco R, Donne MD, Pieramico O, Cuccurullo F. Mouth-to-cecum transit time in patients affected by chronic constipation: effect of glucomannan. Istituto di Fisiopatologia Medica, Università di Chieti, Italy. Am J Gastroenterol 1989; 84: 888-91*).

⁵⁶⁶ “It has been proven that fiber is effective in the treatment of multiple nosological entities, specially of the colonic pathology. In the present study, two dose of Glucomannan (3 gr/day and 4 gr/day) were evaluated within the modification of the intestinal habit and stool characteristics. 60 patients were included in a random, parallel, double blind, cross over trial study versus placebo. The modification of the intestinal habit was evaluated through variations of daily and weekly evacuations... **Glucomannan proved to be superior to placebo, and the 3 gr/day and 4 gr/day doses turned out to be beneficial in the improvement of the assessed parameters:** better results were obtained using 4 gr/day of Glucomannan than 3 gr/day” (*Marsicano LJ, Berrizbeitia ML, Mondelo A. Hospital Vargas de Caracas, Servicio de Gastroenterología. Use of glucomannan dietary fiber in changes in intestinal habit. GEN 1995; 49: 7-14*).

⁵⁶⁷ “Constipation is a problem frequently encountered during pregnancy as is excessive weight gain. Treatments of common use to control constipation are endowed with some drawbacks and they are not active in controlling weight increase.... 50 pregnant females affected by constipation were treated with sachets containing a preparation of glucomannan (1.45 g) and lactulose (4.2 g) in a posology of 2 (1-4) sachets a day for 1-3 months. **Treatment induced a return to normal frequency of weekly number of evacuations (4.9-5.8/week) and a parallel control of weight gain** (within 20% of initial body weight). The latter finding seems to be related to hunger control induced by glucomannan at the gastric level which prevents an excessive food intake” (*Signorelli P, Croce P, Dedè A. Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Codogno, Regione Lombardia, USL n. 25, Lodi. A clinical study of the use of a combination of glucomannan with lactulose in the constipation of pregnancy. Minerva Ginecologica 1996; 48: 577-82*).

⁵⁶⁸ “Chronic constipation is a very frequent disease in western countries but fibres can often solve the problem. In the present study, authors tested the efficacy and the acceptability of glucomannans, hydrophylic carbohydrates with a high degree of viscosity, in 93 patients affected with chronic constipation. The multicentric, open and non-controlled study was divided into an initial phase (treatment with 1g of glucomannans t.i.d. for 1 month) and a maintenance phase (1g b.i.d. for one month)... **Glucomannans were well accepted and devoid of relevant side-effects.** In conclusion, considering their efficacy and tolerability, **they can be proposed as an ideal therapeutic tool in the management of chronic constipation symptoms**” (*Passaretti S, Franzoni M, Comin U, Donzelli R, Rocca F, Colombo E, Ferrara A, Dinelli M, Prada A, Curzio M. Action of glucomannans on complaints in patients affected with chronic constipation: a multicentric clinical evaluation. Istituto di Medicina Interna, Università di Milano, Italy. Italian Journal of Gastroenterology 1991; 23: 421-5*).

⁵⁶⁹ “In order to clarify whether a dietary fiber has any effect upon the intestinal absorption of sulfonylurea, changes in plasma concentration of glibenclamide were determined during a six-hour period in nine healthy volunteers who took 2.5 mg of glibenclamide together with a breakfast and 3.9 g of glucomannan in a form of konjac powder... The results suggest that **glucomannan may influence the intestinal absorption of glibenclamide**.”

con altri composti. E' consigliabile, quindi, nel caso di terapie farmacologiche concomitanti, evitare l'assunzione di farmaci nel periodo compreso fra 30 minuti prima e 2 ore dopo il trattamento con Glucomannano.

Altre attività. Il Glucomannano è stato utilizzato con successo – insieme ad appropriati antibiotici – nel trattamento della diverticolite del colon⁵⁷⁰, ed è stato proposto anche per l'ipoglicemia reattiva postprandiale nei soggetti sottoposti a resezione gastrica⁵⁷¹. Inoltre, a causa dell'effetto di diminuzione della permanenza del cibo nel tratto intestinale, alcuni AA ipotizzato – come per altre fibre vegetali – un effetto positivo sull'incidenza di tumori colorettali.

A dietary fiber must be prescribed in due consideration of these facts" (*Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. Hormone and Metabolic Research 1983; 15: 1-3*).

⁵⁷⁰ "In a recent open trial we have shown the efficacy of long term intermittent administration of a poorly absorbable antibiotic (rifaximin) in obtaining symptomatic relief in uncomplicated diverticular disease of the colon... One hundred and sixty-eight outpatients with symptomatic uncomplicated diverticular disease were treated with fibre supplementation (glucomannan 2 g/day) plus rifaximin 400 mg b.d. for 7 days every month (84 patients)... Rifaximin appears to be of some advantage in obtaining symptomatic relief in diverticular disease of the colon when compared with fibre supplementation alone" (*Papi C, Ciaco A, Koch M, Capurso L. Department of Digestive Diseases & Nutrition, Ospedale S. Filippo Neri, Rome, Italy. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. Alim Pharmacol Ther 1995; 9: 33-9*).

⁵⁷¹ "Glucomannan (Propol), a potent gel forming dietary fibre, was added to a carbohydrate rich breakfast in eight patients with previous gastric surgery suffering from postprandial hypoglycaemia. Addition of only 2.6 g and 5.2 g glucomannan to the meal dose dependently improved reactive hypoglycaemia... Addition of glucomannan to an intraduodenal sucrose solution significantly raised plasma glucose nadirs, indicating glucomannan to be effective during the intestinal phase. It is concluded that **small amounts of glucomannan may be beneficial to patients with reactive postprandial hypoglycaemia, without the disadvantage of unpalatability and carbohydrate malabsorption**" (*Hopman WP, Houben PG, Speith PA, Lamers CB. Division of Gastroenterology, Radboud Hospital, University of Nijmegen, The Netherlands. Glucomannan prevents postprandial hypoglycaemia in patients with previous gastric surgery. Gut 1988; 29: 930-4*).

GUARANA'

NOME BOTANICO:

Paullinia sorbilis Mat.

sinonimo: *Paullinia cupana* H.B.K.
(Sapindaceae)

PARTI USATE:

Semi.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Caffeina ed altri derivati xantinici (teobromina, teofillina, etc.). Tannini. Polifenoli.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Stimolante delle funzioni cognitive (attenzione e memoria). Tonico generale. Cardiotonico.



IMPIEGO CLINICO:

Stati di astenia ed affaticamento psicofisico.
Intensa attività sportiva.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 320 mg (titolato al 3.44% in *caffeina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 11 mg di principio attivo;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 44 mg/die di *caffeina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Il Guaranà produce effetti di stimolazione centrale; si consiglia pertanto di assumere il prodotto al mattino e/o nel primo pomeriggio. I preparati a base di Guaranà contengono caffea; presentano pertanto le medesime controindicazioni della stessa.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il Guaranà (*Paullinia cupana*) è una pianta rampicante sempreverde tipica del Sudamerica, in particolare, della regione amazzonica. I semi contengono **derivati xantinici**, principalmente **caffeina**⁵⁷², inoltre altri composti strutturalmente simili alla caffeina, come teofillina, teobromina, xantina, adenina, guanina, ipoxantina, etc. Sono inoltre presenti **polifenoli** (catechine ed epicatechine)⁵⁷³. Nell'olio essenziale di Guaranà sono stati identificati due diversi metilbenzeni, un monoterpene ciclico, due idrocarburi sesquiterpeni ciclici e due derivati alchilfenolici⁵⁷⁴. Altri componenti della *Paullinia cupana* sono tannini, resine, saponine.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Paullinia cupana* sono:

Attività tonica e stimolante l'attenzione e la memoria. “L’azione della *Paullinia cupana* è fondamentalmente simile a quella del caffè del quale è notevolmente più ricca in tannino ed in caffeina (da 2 a 5 volte). Per la sua azione tonica e astringente è infatti vantaggiosamente impiegata dagli indiani d’America (Guarany, in particolare), come rimedio preventivo e curativo in alcune malattie intestinali” (Benigni, 1963; pag. 712-714).

Azione sul rendimento fisico. Sperimentalmente, l’estratto di *Paullinia cupana* ha dimostrato di **aumentare la resistenza fisica** dell’organismo ad un eccesso di lavoro o ad una situazione stressante, quando somministrato all’animale alla dose di 0,3 mg/kg. L’attività è presente anche dopo somministrazione cronica, insieme ad un effetto stimolante sulla memoria e sulle funzioni cognitive. L’effetto ottenuto è stato superiore a quello di una dose analoga di caffeina sintetica, a dimostrazione che l’attività farmacologica di un fitocomplesso non può essere semplicemente sostituita da quella di uno dei suoi presunti componenti attivi⁵⁷⁵.

⁵⁷² Katzung W. *Guarana: a natural product with high caffeine content*. *Med Monatsschr Pharm* 1993; 16: 330-3.

⁵⁷³ Rommelspacher H. *Guarana. Abteilung fur Neuropsychopharmacologie, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin.. Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1995; 120: 384.

⁵⁷⁴ “The essential oil from guarana [Paullinia cupana H.B.K. var. sorbilis (Mart.) Ducke] was analysed. Nine components were identified, namely (2) methylbenzenes, (1) cyclic monoterpane and (2) cyclic sesquiterpene hydrocarbons, (2) methoxyphenylpropenes and (2) alkylphenol derivatives. The alleged psychoactivity of the essential oil is presumably due to the identified constituents estragole and anethole” (Benoni H, Dallakian P, Taraz K. *Institut fur Organische Chemie der Universität Köln, Köln, Germany. Studies on the essential oil from guarana. Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung* 1996; 203: 95-8).

⁵⁷⁵ “Mice that ingested a suspension of guarana (*Paullinia cupana*, Sapindaceae) in a dose of 0.3 mg/ml showed a significant increase in physical capacity when subjected to a stressful situation such as forced swimming after 100 and 200 days of treatment. Such an effect, however, was not obtained with a concentration of 3.0 mg/ml, nor with the ingestion of a suspension of ginseng 5.0 mg/ml, nor of a solution of caffeine 0.1 mg/ml. Guarana, both after a single (3.0 and 30 mg/kg) or chronic administrations (0.3 mg/ml), was able to partially reverse the amnesic effect of scopolamine as measured through a passive avoidance test in mice and rats, indicating a positive effect on memory acquisition. However, no effect was observed when an active avoidance task was used in rats, even after 20 days of guarana administration. There was also a tendency of rats treated with 0.3 mg/ml of guarana to better maintain the memory of a Lashley III maze path. The animals had the same average lifespan, indicating a low toxicity of guarana, even after 23 months of treatment” (Espinola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. *Laboratorio de Tecnologia Farmaceutica*,

L'effetto della *Paullinia cupana* sembra legato ad una aumentata disponibilità di glucosio per l'attività muscolare, come osservato nel topo sottoposto ad un eccesso di lavoro fisico o ad un trattamento con adrenalina⁵⁷⁶.

Inoltre, l'estratto di *Paullinia cupana* ha dimostrato una notevole **attività antiamnesica**, prevenendo i deficit della memoria indotti sperimentalmente nell'animale. L'effetto stimolante del Guaranà sulle funzioni cognitive ne suggerisce l'uso negli anziani con deficit della memoria o nei giovani sottoposti a sovraffaticamento psichico.

Attività sulla muscolatura scheletrica. Le metilxantine stimolano la muscolatura striata, aumentandone la forza di contrazione e diminuendo il senso di fatica muscolare. Ne risulta un effetto positivo nei soggetti che praticano attività sportiva, rinforzato da un effetto glicogenolitico e lipolitico che favorisce la disponibilità muscolare di glucosio ed acidi grassi (*U.S. AHFS, Drug Information, Ed. 1996, pp. 1678-1679*).

Attività sull'apparato cardiovascolare. Le metilxantine esercitano una serie di effetti sull'apparato cardiovascolare, che sono il risultato sia di un effetto diretto sulla muscolatura liscia cardiaca e vascolare, sia di una stimolazione centrale del nervo vago. A basse dosi, le metilxantine hanno un moderato effetto inotropo positivo sul miocardio e cronotropo positivo sul nodo seno-atriale: il risultato è un aumento della frequenza cardiaca, della forza di contrazione e della gittata cardiaca. A dosi più alte, è possibile osservare un effetto aritmogeno, con extrasistoli, aritmie ventricolari, etc. A livello periferico, le metilxantine provocano vasodilatazione, riduzione delle resistenze periferiche ed aumento della perfusione ematica. A livello renale, l'effetto si traduce in un moderato aumento della diuresi, anche per una contemporanea riduzione del riassorbimento tubulare di elettroliti ed acqua. Gli effetti integrati sulla pressione arteriosa sono generalmente di scarsa entità (*U.S. AHFS, Drug Information, Ed. 1996, pp. 1678-1679*).

Tollerabilità. Per il suo contenuto di alcaloidi metilxantinici, la *Paullinia cupana* è stata per anni considerata con attenzione da parte delle Autorità Regolatorie, ma recentemente anche la severa U.S. Food & Drug Administration ha classificato il guaranà come additivo alimentare ed integratore dietetico⁵⁷⁷. D'altra parte, studi comportamentali e tossicologici della *Paullinia cupana* in somministrazione ripetuta hanno escluso effetti tossici ed attività

*Universidade Federal da Paraíba, Brazil. Pharmacological activity of Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. J Ethnopharmacol 1997; 55: 223-9).*

⁵⁷⁶ “The tonic action of water Guarana extract, (*Paullinia cupana* MART.), was investigated in normal, exercised, and epinephrine-induced glycogenolytic mice. A water extract of Guarana (GW) (500 mg/kg) increased the blood glucose level ($p<0.001$) and decreased the liver glycogen contents of mice 60 min after oral maltose administration ($p<0.05$). GW also significantly suppressed exercise-induced hypoglycemia (60 min: $p<0.05$)... These findings indicate that **the suppressive mechanism of hypoglycemia might be due to the promotion of glycogen resolution**” (Miura T, Tatara M, Nakamura K, Suzuki I. Department of Clinical Nutrition, Suzuka University of Medical Science, Faculty of Health Science, Mie, Japan. Effect of guarana on exercise in normal and epinephrine-induced glycogenolytic mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin 1998; 21: 646-8).

⁵⁷⁷ “Herbal preparations derived from the dried seeds of guarana (*Paullinia cupana*) have become a popular nutritional supplement used for stimulatory purposes. **Once considered a drug substance in the United States, guarana currently is classified as a food additive and dietary supplement.** The pharmacological activity of guarana -containing products is primarily due to methylxanthine alkaloids. For guarana preparations, methylxanthine levels and, more significantly, the presence of several polyphenol compounds (i.e., catechins) provide phytochemical markers of authenticity” (Carlson M, Thompson RD. Liquid chromatographic determination of methylxanthines and catechins in herbal preparations containing guarana. U.S. Food and Drug Administration, Minneapolis, MN 55401, USA. Journal of AOAC International 1998; 81: 691-701).

diverse da quella stimolante e tonica⁵⁷⁸.

Per il contenuto in tannini, la somministrazione prolungata di preparati a base di Guaranà può avere un leggero effetto astringente a livello intestinale.

⁵⁷⁸ “The effects on toxic and behavioral levels of guarana (*Paullinia cupana*) were assessed in rats and mice subsequent to acute and chronic administrations and were compared to those produced by Ginseng (*Panax ginseng*)... **The absence of toxicity of guarana was also demonstrated by histopathological examination, with no alteration being detected in heart, lungs, stomach, small and large intestine, liver, pancreas, kidneys, bladder and spleen**” (Mattei R, Dias RF, Espinola EB, Carlini EA, Barros SB. Department of Psychobiology, Universidade Federal de São Paulo, Brazil. *Guarana (Paullinia cupana): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidants activity in vitro*. *Journal of Ethnopharmacology* 1998; 60: 111-6).

GYMNEMA

NOME BOTANICO:

Gymnema sylvestre R. Br. (Asclepiadaceae)

PARTI USATE:

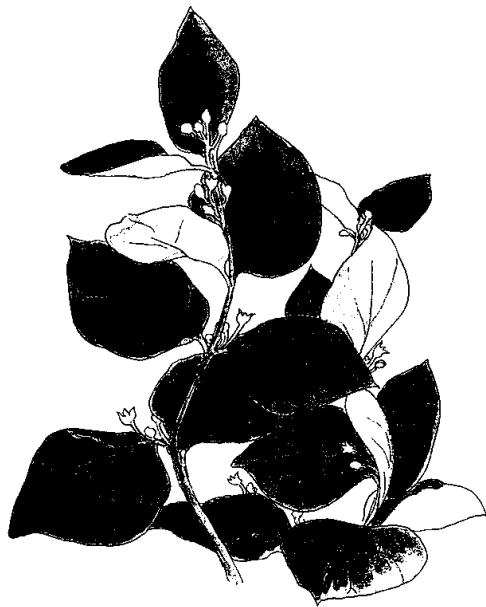
Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi gymnemici (acido gymnemico e deacilygymnemico). Gymnemagenine (saponine derivate dagli acidi gymnemici). Gymnemasine (saponine triterpeniche). Gurmarina (peptide). Pectine.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ipoglicemizzante. Attività ipocoolesterolemizzante. Riduzione della percezione del gusto dolce (se masticata).



IMPIEGO CLINICO:

Trattamento coadiuvante del diabete mellito non insulino-dipendente, anche associato a condizioni di sovrappeso e obesità.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 250 mg (titolato al 2% in *acido gymnemico*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 5 mg di principio attivo; 3 opercoli al dì, pari ad una posologia di 15 mg/die di *acido gymnemico*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti studi controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Nel fitocomplesso di *Gymnema sylvestre* sono stati identificati 9 differenti **acidi gymnemici** ad attività ipoglicemizzante⁵⁷⁹, fra i quali l'**acido gymnemico** e l'**acido deacilgymnemico**⁵⁸⁰; le saponine degli acidi gymnemici; le **gymnemagenine**⁵⁸¹; altre 4 saponine triterpeniche, identificate come **gymnemasine A, B, C e D**⁵⁸²; un polipeptide ad attività anti-dolcificante, la **gurmarina**⁵⁸³; **pectine**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Gymnema sylvestre* sono:

Attività antidiabetica. La *Gymnema sylvestre* è un fitocomplesso utilizzato con successo nel trattamento del diabete mellito non-insulino dipendente (NIDDM). Somministrato alla dose di 1 g/kg nel ratto reso sperimentalmente diabetico con streptozotocina, l'estratto di *Gymnema sylvestre* ha ridotto la glicemia a digiuno e migliorato la tollerabilità al glucosio, senza modificare la liberazione di insulina dal pancreas⁵⁸⁴. I principi attivi della *Gymnema* sembrerebbero quindi agire riducendo l'assorbimento intestinale di glucosio o sensibilizzando i recettori periferici dell'insulina ad un maggior trasporto intracellulare di glucosio, contribuendo così alla riduzione della glicemia.

Anche altri AA sono d'accordo nel ritenere che l'attività della *Gymnema sylvestre* non è soltanto dovuta ad una aumentata liberazione di insulina o ad una ridotta resistenza

⁵⁷⁹ "Investigation of hypoglycemic activity of major saponin constituents from "gymnemic acid"... exposed not only two new saponins, gymnosides a (1) and b (2), but also gymnoside b and gymnemic acid V (7) as active principles. Furthermore, an acetyl group linked 16- or 22-hydroxy group in 1 and 2 was found to migrate easily to primary 28-hydroxyl group, while acyl migration from 28-hydroxy group in 3 was little observed" (Murakami N, Murakami T, Kadoya M, Matsuda H, Yamahara J, Yoshikawa M. Kyoto Pharmaceutical University, Japan. New hypoglycemic constituents in "gymnemic acid" from *Gymnema sylvestre*. *Chem Pharm Bull* 1996; 44: 469-71).

⁵⁸⁰ Suzuki K, Ishihara S, Uchida M, Komoda Y. Tokiwa Phytochemical Co., Ltd., Chiba, Japan. Quantitative analysis of deacylgymnemic acid by high-performance liquid chromatography. *Yakugaku Zasshi* 1993; 113: 316-20.

⁵⁸¹ Liu HM, Kiuchi F, Tsuda Y. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Japan. Isolation and structure elucidation of gymnemic acids, antisweet principles of *Gymnema sylvestre*. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 1366-75.

⁵⁸² Sahu NP, Mahato SB, Sarkar SK, Poddar G. Indian Institute of Chemical Biology, Calcutta, India. Triterpenoid saponins from *Gymnema sylvestre*. *Phytochemistry* 1996; 41: 1181-5.

⁵⁸³ Kamei K, Takano R, Miyasaka A, Imoto T, Hara S. Department of Chemistry and Material Technology, Faculty of Engineering and Design, Kyoto Institute of Technology. Amino acid sequence of sweet-taste-suppressing peptide (gurmarin) from the leaves of *Gymnema sylvestre*. *J Biochem* 1992; 111: 109-12.

⁵⁸⁴ "Effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. (*G. sylvestre*; GS4) on glucose homeostasis was studied in rats... These results suggest the usefulness of *G. sylvestre* in the treatment of certain classes of non-insulin-dependent diabetes mellitus" (Okabayashi Y, Tani S, Fujisawa T, Koide M, Hasegawa H, Nakamura T, Fujii M, Otsuki M. Second Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Japan. Effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. on glucose homeostasis in rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 9: 143-8).

all'ormone, ma anche ad un ridotto assorbimento del glucosio da parte dell'intestino⁵⁸⁵. I principi attivi responsabili di questa attività sarebbero gli **acidi gymnemici**, che potrebbero agire o inibendo le amilasi intestinali e pancreatiche e, quindi, riducendo la disponibilità del glucosio (con un meccanismo di azione simile all'acarbosio), o interferendo con il trasporto attivo del glucosio. Una inibizione dell'uptake e dell'utilizzazione del glucosio da parte di enterociti è stata osservata nella muscolatura liscia intestinale di cavia⁵⁸⁶, e sembra confermata anche da una serie di ricerche sperimentali sulla liberazione di GIP ("gastrointestinal polypeptide") a seguito di una infusione intraduodenale di glucosio: la contemporanea somministrazione di *Gymnema sylvestre* riduce la liberazione di GIP, ma lo stesso effetto non è ottenuto con il mannoeptulosio, un composto che blocca la glicolisi anaerobica⁵⁸⁷.

L'estratto di *Gymnema sylvestre* è stata utilizzato con successo, alla posologia di 400 mg/die, nel trattamento di pazienti con NIDDM; un miglioramento stabile del metabolismo del glucosio è stato dimostrato dalla riduzione dell'emoglobina glicosilata, un parametro fedele ed indicativo di quanto efficace è stato nel tempo il controllo della glicemia⁵⁸⁸. Un

⁵⁸⁵ "Extracts containing gymnemic acids, which were extracted from the leaves of *Gymnema sylvestre* (GS) as nine fractions, were evaluated for their effects on a high K(+) -induced contraction of guinea-pig ileal longitudinal muscles, on glucose transport mediated by the difference of glucose-evoked transmural potential difference (δ PD) in the inverted intestine of guinea-pig and rat, and on blood glucose in rat... In conclusion, it is suggested that some of the extracts containing gymnemic acids from GS leaves suppress the elevation of blood glucose level by inhibiting glucose uptake in the intestine" (Shimizu K, Iino A, Nakajima J, Tanaka K, Nakajyo S, Urakawa N, Atsuchi M, Wada T, Yamashita C. Division of Veterinary Pharmacology, Nippon Veterinary and Animal Science University, Tokyo, Japan. Suppression of glucose absorption by some fractions extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. *J Vet Med Sci* 1997; 59: 245-51).

⁵⁸⁶ "Two substances... identified among the gymnemic acids are triterpene glycosides extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. We examined the effects of GA1 or GA2 on high K(+) -induced contraction in the guinea-pig longitudinal muscle... The inhibitory effect of GA1 and GA2 on smooth muscle were assumed to be a result of inhibiting glucose uptake, which is an energy source of the muscle, whereas the inhibitory mechanisms were probably not mediated by Ca²⁺" (Shimizu K, Abe T, Nakajyo S, Urakawa N, Atsuchi M, Yamashita C. Division of Veterinary Pharmacology, Nippon Veterinary and Animal Science University, Tokyo, Japan. Inhibitory effects of glucose utilization by gymnema acids in the guinea-pig ileal longitudinal muscle. *J Smooth Muscle Res* 1996; 32: 219-28).

⁵⁸⁷ "Gastric inhibitory peptide release into the portal vein in response to duodenal infusion of D-glucose was studied in the presence of a leaf extract of *Gymnema sylvestre*, purified gymnemic acid and inhibitors of some putative glucose sensors and carriers in the intestinal lumen... The results suggest that a glucose receptor, which interacts with the leaf extract of *Gymnema sylvestre*, purified gymnemic acid and phlorizin, exists for the release of immunoreactive gastric inhibitory peptide and that the glucose receptor for gastric inhibitory peptide release is not likely to be identical with a glucose transporter or a vagal glucoreceptor in the lumen" (Fushiki T, Kojima A, Imoto T, Inoue K, Sugimoto E. Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture, Kyoto University, Japan. An extract of *Gymnema sylvestre* leaves and purified gymnemic acid inhibits glucose-stimulated gastric inhibitory peptide secretion in rats. *J Nutr* 1992; 122: 2367-73).

⁵⁸⁸ "The effectiveness of GS4, an extract from the leaves of *Gymnema sylvestre*, in controlling hyperglycaemia was investigated in 22 Type 2 diabetic patients on conventional oral anti-hyperglycaemic agents. GS4 (400 mg/day) was administered for 18-20 months as a supplement to the conventional oral drugs. During GS4 supplementation, the patients showed a significant reduction in blood glucose, glycosylated haemoglobin and glycosylated plasma proteins, and conventional drug dosage could be decreased. Five of the 22 diabetic patients were able to discontinue their conventional drug and maintain their blood glucose homeostasis with GS4 alone. These data suggest that the β cells may be regenerated/repaired in Type 2 diabetic patients on GS4 supplementation. This is supported by the appearance of raised insulin levels in the serum of patients after GS4 supplementation" (Baskaran K, Kizar Ahamath B, Radha Shanmugasundaram K, Shanmugasundaram ER. Department of Biochemistry, Postgraduate Institute of Basic Medical Sciences Madras, India. Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Ethnopharmacol* 1990; 30: 295-300).

discreto successo terapeutico è stato ottenuto, sempre alla posologia di 400 mg/die di estratto, anche nel trattamento del diabete giovanile (tipo I o insulino-dipendente)⁵⁸⁹. A questo proposito merita di essere segnalata l'osservazione che, in ratti trattati con streptozotocina (una sostanza tossica per le β -cellule pancreatiche che inibisce irreversibilmente la produzione e la liberazione di insulina), la somministrazione di *Gymnema sylvestre* per un periodo di 20-60 giorni ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di insulina – cadute a valori vicini allo zero dopo il trattamento con streptozotocina. Questo dato – che merita però una conferma sperimentale – ha indotto gli AA ad ipotizzare un effetto rigenerante della *Gymnema* sulla isole di Langherans⁵⁹⁰.

Sovrappeso e obesità. Riducendo l'assorbimento intestinale di glucosio, la *Gymnema sylvestre* trova indicazione anche nel trattamento coadiuvante del sovrappeso e dell'obesità, due condizioni peraltro spesso presenti in concomitanza ad un diabete mellito. L'effetto della *Gymnema sylvestre* è particolarmente evidente nei soggetti con una dieta ipercalorica, sbilanciata a favore dei carboidrati (pane, pasta, dolci, etc); in queste situazioni, la pianta può essere vantaggiosamente inserita in un programma dietetico e fisico di riduzione del peso corporeo.

Attività sulle papille gustative. Una attività molto interessante descritta in letteratura è la capacità di alcuni composti contenuti nella *Gymnema sylvestre*, di modificare la funzionalità delle papille gustative e di inibire il gusto per il dolce⁵⁹¹. L'attività è presente solo se il fitocomplesso viene masticato e tenuto a contatto con la lingua per alcuni secondi, e non si manifesta se il fitocomplesso è assunto e deglutito in forma di opercoli.

⁵⁸⁹ “GS4, a water-soluble extract of the leaves of *Gymnema sylvestre*, was administered (400 mg/day) to 27 patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) on insulin therapy. Insulin requirements came down together with fasting blood glucose and glycosylated haemoglobin (HbA1c) and glycosylated plasma protein levels. While serum lipids returned to near normal levels with GS4 therapy, glycosylated haemoglobin and glycosylated plasma protein levels remained higher than controls. IDDM patients on insulin therapy only showed no significant reduction in serum lipids, HbA1c or glycosylated plasma proteins when followed up after 10-12 months. **GS4 therapy appears to enhance endogenous insulin, possibly by regeneration/revitalisation of the residual β cells in insulin-dependent diabetes mellitus**” (*Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, Baskaran K, Rajesh Kumar BR, Radha Shanmugasundaram K, Kizar Ahmath B. Department of Biochemistry, University of Madras, India. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. J Ethnopharmacol 1990; 30: 281-94*).

⁵⁹⁰ “Two water soluble extracts, GS3 and GS4, obtained from the leaves of *Gymnema sylvestre*, were tested in streptozotocin treated rats for their effects on blood glucose homeostasis and pancreatic endocrine tissue... **This herbal therapy appears to bring about blood glucose homeostasis through increased serum insulin levels provided by repair/regeneration of the endocrine pancreas**” (*Shanmugasundaram ER, Gopinath KL, Radha Shanmugasundaram K, Rajendran VM. Department of Biochemistry, University of Madras, India. Possible regeneration of the islets of Langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. J Ethnopharmacol 1990; 30: 265-79*).

⁵⁹¹ “Electrophysiological and behavioral experiments were performed to reveal taste properties of "umami" substances such as monosodium glutamate (MSG) and disodium inosine monophosphate (IMP) in rats... **A new sweet taste inhibitor (*Gymnema sylvestre* extract) strongly suppressed neural responses to mixtures of MSG and IMP as well as sucrose, but only weakly or negligibly to individual solutions of these umami substances...**” (*Yamamoto T, Matsuo R, Fujimoto Y, Fukunaga I, Miyasaka A, Imoto T. Department of Behavioral Physiology, Faculty of Human Sciences, Osaka University, Japan. Electrophysiological and behavioral studies on the taste of umami substances in the rat. Physiol Behav 1991; 49: 919-25*).

L'attività è stata riferita sia ad una serie di 40 triterpeni isolati dalla *Gymnema sylvestre* e da altri fitocomplexi, sia ad un polipeptide – la **gurmarina** – la cui sequenza aminoacidica è stata dettagliatamente identificata, insieme alla struttura tridimensionale⁵⁹².

L'attività elettrofisiologica della gurmarina è stata studiata *in vitro* nel topo⁵⁹³ e *in vivo* sulle papille gustative di ratto. Alla concentrazione di 0.5 µM ed a pH 4.5 (punto isoelettrico del polipeptide), la gurmarina blocca la risposta elettrica delle papille gustative allo zucchero, agli aminoacidi dolci ed alla saccarina. L'effetto è massimale alla concentrazione di 5 µM, ed è assente dopo somministrazione endovenosa, indicando che l'effetto della gurmarina è diretto alla porzione apicale delle papille gustative⁵⁹⁴.

⁵⁹² Arai K, Ishima R, Morikawa S, Miyasaka A, Imoto T, Yoshimura S, Aimoto S, Akasaka K. Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyoto University, Japan. Three-dimensional structure of gurmarin, a sweet taste-suppressing polypeptide. *J Biomol NMR* 1995; 5: 297-305.

⁵⁹³ “The inhibitory effects of gurmarin (a peptide isolated from the leaves of *Gymnema sylvestre*) on sweet taste responses were studied by examining the chorda tympani nerve responses to various taste substances before and after lingual treatment with gurmarin in C57BL and BALB mice... **These results strongly suggest that there are at least two types of sweet taste receptors in mice, gurmarin-sensitive and -insensitive.** Probably, C57BL and BALB mice share an identical gurmarin-insensitive receptor, and C57BL mice also have a gurmarin-sensitive receptor” (Ninomiya Y; Imoto T. Department of Oral Physiology, Asahi University School of Dentistry, Gifu, Japan. Gurmarin inhibition of sweet taste responses in mice. *Am J Physiol* 1995; 268: R1019-25).

⁵⁹⁴ “The effect of an anti-sweet peptide, gurmarin purified from the leaves of *Gymnema sylvestre*, was studied electrophysiologically on taste responses of the rat chorda tympani... **These results suggest that gurmarin acts on the apical side of the taste cell, possibly by binding to the sweet taste receptor protein**” (Miyasaka A, Imoto T. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan. Electrophysiological characterization of the inhibitory effect of a novel peptide gurmarin on the sweet taste response in rats. *Brain Res* 1995; 676: 63-8).

IPERICO

NOME BOTANICO:

Hypericum perforatum L. (Guttiferae)

PARTI USATE:

Sommità fiorite.

COMPONENTI PRINCIPALI:

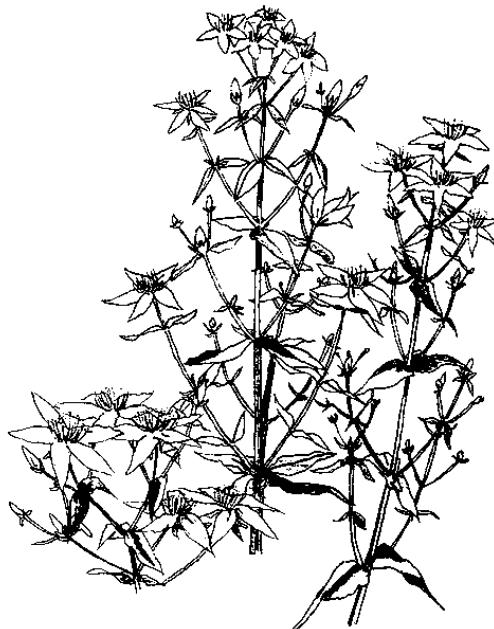
Derivati naftodiantronici (ipericine): ipericina, pseudoipericina. Composti flavonoidici. Derivati acilfloroglucinolici (iperforina). Olio essenziale.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività antidepressiva e riequilibrante del tono dell'umore. Attività ansiolitica.

IMPIEGO CLINICO:

Stati depressivi lievi e moderati. Disturbi dell'umore. Condizioni di ansia, nervosismo ed ipereccitabilità nervosa.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 241 mg (titolato allo 0.2% in *ipericina totale*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 0.5 mg di principi attivi; 4 opercoli al di, pari ad una posologia di 2 mg/die di *ipericina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Ad alte dosi ed in soggetti dalla carnagione chiara è possibile la comparsa di reazioni cutanee di fotosensibilizzazione; durante la terapia con *Hypericum perforatum* si sconsiglia pertanto la prolungata esposizione ai raggi solari o a lampade abbronzanti.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti effetti negativi dell'Iperico sulla gravidanza e l'allattamento: si consiglia tuttavia in questi casi di utilizzare il prodotto con prudenza.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Componenti caratteristici dell'Iperico sono un gruppo di **derivati naftodiantronici** globalmente indicati con il nome di "ipericine", costituito soprattutto da **ipericina**, **pseudoipericina**, oltre ad **isoipericina**, **protoipericina**, **ciclopseudoipericina**.

Il fitocomplesso di *Hypericum perforatum* contiene inoltre **flavonoli glicosidi**, soprattutto derivati di iperoside, quercitrina e rutina; **biflavoni**, fra i quali la I3,II8-biapigenina e la I3',II8-biapigenina (amentoflavone); modeste quantità di **procianidine** e **fenilpropani**. Sono inoltre presenti nell'Iperico un gruppo di **acilfloroglucinoli** (derivati della floroglucina), principalmente rappresentati dall'**iperforina**; lo 0.05-0.3% di olio essenziale (n-alcani, α -pinene e ad altri monoterpeni); tannini (10%) (Wichtl, 1993, p. 273-275).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'*Hypericum perforatum* sono:

Sindrome depressiva e disturbi ansioso-depressivi. L'*Hypericum perforatum* è utilizzato da molti anni nel trattamento di alcune forme di depressione, e numerosi studi clinici controllati sono stati condotti in confronto con placebo o farmaci di riferimento a conferma dell'efficacia terapeutica del fitocomplesso⁵⁹⁵. In Germania l'Iperico è ufficialmente approvato per il trattamento dell'ansia e della depressione.

L'efficacia dell'Iperico viene attribuita all'ipericina, ma recenti dati farmacologici suggeriscono che anche l'iperforina possa contribuire – in modo importante - all'azione del fitocomplesso.

La letteratura scientifica, in particolare la Commissione E Tedesca (Organo Ufficiale del Ministero della Sanità della Germania) e l'ESCOP (Associazione Scientifica Europea di Fitoterapia), indicano per l'Iperico, come dose terapeutica efficace, "un quantitativo di droga e/o di estratto corrispondente a 0.2 – 1 mg/die di Ipericina totale".

L'uso dell'*Hypericum perforatum* nel trattamento della depressione ha suscitato un notevole interesse fra medici generici e specialistici, sia per l'indubbia efficacia (clinicamente dimostrata) sia, soprattutto, per l'elevata sicurezza d'uso del fitocomplesso rispetto ai classici trattamenti farmacologici.

L'*Hypericum perforatum* ha infatti mostrato una efficacia terapeutica comparabile a quella dell'imipramina⁵⁹⁶ e della maprotilina⁵⁹⁷. Una meta analisi di 23 indagini randomizzate per

⁵⁹⁵ “To date, 25 controlled therapy studies have investigated the antidepressive effectiveness of hypericum extracts. A total of 1592 treatment cases have been included. The dosage was typically 300 to 900 mg total extract daily; the therapy duration was 2 to 6 weeks. Fifteen studies were performed comparing hypericum extracts with placebo, 10 studies as comparative studies. This paper presents an overview of their results” (Harrer G, Schulz V. Institut für Forensische Psychiatrie, Universität, Salzburg, Austria. Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of hypericum. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; Suppl 1: S6-8).

⁵⁹⁶ “In a double-blind comparative study, 135 depressed patients were treated in 20 centers. Inclusion diagnoses were typical depressions with single episode (296.2), several episodes (296.3), depressive neurosis (300.4), and adjustment disorder with depressed mood (309.0) in accordance with DSM-III-R. The dosage was 3 x 300 mg hypericum extract LI 160 or 3 x 25 mg imipramine daily. The treatment lasted for 6 weeks... The analysis of CGI revealed comparable results in both treatment groups. Clinically relevant changes of the safety parameters were not found. In the LI 160 group fewer and milder side effects were found as compared to imipramine” (Vorbach EU, Hubner WD, Arnoldt KH. Psychiatrische Klinik im Elisabethenstift, Darmstadt, Germany. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; Suppl 1: S19-23).

un totale di 1.757 pazienti ambulatoriali con depressione lieve o moderata ha rivelato che l'estratto di Iperico dopo due-quattro settimane di trattamento risultava significativamente superiore del placebo ed efficace circa quanto gli antidepressivi classici (*K. Linde et al, British Medical Journal; 313:256-258, 1996*).

In un altro studio, l'*Hypericum perforatum* si è dimostrato più efficace del placebo nel trattamento delle sindromi ansioso-depressive stagionali⁵⁹⁸, disturbi piuttosto comuni e maggiormente frequenti nelle stagioni intermedie (primavera e autunno)⁵⁹⁹.

Nessun rilevante effetto collaterale è stato segnalato con l'uso dell'Iperico. Infatti, sebbene in rari casi e a dosi elevate siano stati osservati fenomeni di fotosensibilizzazione cutanea (soprattutto in soggetti con pelle chiara), l'incidenza di effetti collaterali con *Hypericum perforatum* è risultata, su una popolazione di 3.250 pazienti, inferiore all'1% e, comunque, gli effetti collaterali sono stati estremamente lievi e non hanno richiesto la sospensione della terapia⁶⁰⁰. Si può affermare, quindi, che l'*Hypericum perforatum* mostra, nel trattamento della sindrome depressiva, un rapporto rischio-beneficio significativamente superiore rispetto ai farmaci antidepressivi correntemente utilizzati in terapia.

⁵⁹⁷ “A randomized, double-blind study examining the effectiveness and tolerance of a standardized hypericum preparation when compared to maprotiline was performed in a group of 102 patients with depression, in accordance with ICD-10, F 32.1. The study was conducted in the offices of neurology and psychiatry specialists. The patients received, over a period of 4 weeks, either 3 x 300 mg of the hypericum extract or 3 x 25 mg maprotiline pills of identical appearance. Effectiveness was determined using the Hamilton Depression Scale (HAMD), the Depression Scale according to von Zerssen (D-S), and the Clinical Global Impression Scale (CGI)... **The total score of the HAMD scale dropped during the 4 weeks of therapy in both treatment groups by about 50%. The mean values of the D-S scale and the CGI scale showed similar results, and after 4 weeks of therapy, no significant differences in either treatment group were noticed... On the other hand, maprotiline treatment resulted in more cases of tiredness, mouth dryness, and heart complaints**” (*Harrer G, Hubner WD, Podzuweit H. Institut für Forensische Psychiatrie, Universität Salzburg, Austria. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S24-8*).

⁵⁹⁸ “In a randomized, placebo-controlled, double-blind study, 39 patients with depression with somatic symptoms were treated with hypericum extract LI 160. The therapy lasted for 4 weeks; the dosage was 300 mg three times daily... **The results show a significant improvement in the active treatment group at the 5% level as compared to placebo.** Seventy percent of the patients treated with LI 160 were free of symptoms after 4 weeks. Typical symptoms of the depression such as lack of activity, tiredness, fatigue, and disturbed sleep, were especially responsive. In no case were any undesirable side effects observed” (*Hubner WD, Lande S, Podzuweit H. Lichtwer Pharma GmbH, Berlin, Germany. Hypericum treatment of mild depressions with somatic symptoms. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S12-4*).

⁵⁹⁹ “Seasonal affective disorder (SAD) represents a subgroup of major depression with a regular occurrence of symptoms in autumn/winter and full remission in spring/summer... The aim of this controlled, single-blind study was to evaluate if hypericum, a plant extract, could be beneficial in treating SAD patients... We found a significant (MANOVA, $P < .001$) reduction of the Hamilton Depression Scale score in both groups but no significant difference between the two groups. **Our data suggest that pharmacologic treatment with hypericum may be an efficient therapy in patients with seasonal affective disorder**” (*Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, Moller HJ. Psychiatrische Universitätsklinik Bonn, Germany. Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S29-33*).

⁶⁰⁰ “Effectiveness and acceptance of a 4-week treatment with hypericum extract LI 160 were investigated by 663 private practitioners. The results of the 3250 patients (76% women and 24% men), were recorded using data sheets... **Undesired drug effects were reported in 79 (2.4%) patients and 48 (1.5%) discontinued the therapy.** Most frequently noted side effects were gastrointestinal irritations (0.6%), allergic reactions (0.5%), tiredness (0.4%), and restlessness (0.3%)” (*Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Psychiatrisches Landeskrankenhaus und Akademisches Lehrkrankenhaus, Universität Giessen, Germany. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S34-8*).

Il meccanismo di azione principale dell'*Hypericum perforatum* è legato ad una inibizione del “reuptake” della serotonina a livello postsinaptico, con aumento della trasmissione serotonnergica⁶⁰¹, analogamente ai farmaci antidepressivi di seconda generazione. Inibisce inoltre la captazione di norepinefrina e dopamina e si lega *in vitro* ai recettori del GABA. Ancora, alcuni componenti dell’estratto di Iperico – tra cui l’ipericina – inibiscono la monoaminoossidasi (MAO); tuttavia, né l’ipericina né la frazione flavonoidica dell’*Hypericum perforatum* sembrano inibire le MAO⁶⁰² o le catecol-O-metiltransferasi (COMT)⁶⁰³ alle concentrazioni che si raggiungono con le posologie terapeutiche (300-900 mg/die)⁶⁰⁴.

Possiamo concludere che l’azione antidepressiva dell’Iperico deriva dal concorso di molteplici meccanismi, ciascuno dei quali contribuisce in varia misura all’azione globale del fitocomplexo. Il risultato è un’azione terapeutica efficace e priva di rilevanti effetti collaterali. E’ interessante anzi notare come il trattamento di lunga durata con *Hypericum perforatum* non alteri le funzioni cognitive del paziente⁶⁰⁵; addirittura, in alcune condizioni sperimentali è stato osservato un miglioramento dell’attenzione e della concentrazione nel volontario sano⁶⁰⁶.

⁶⁰¹ “In the present study it is reported that the methanolic *Hypericum* extract LI 160 (Jarsin 300) exerts no protective effect against N-methyl-D-aspartate (NMDA-) or gp120- (from the HIV virus) induced cytotoxicity... **The main outcome of this study is the finding that *Hypericum* extract causes a 50% inhibition (IC50 value) of serotonin uptake by rat synaptosomes at a concentration of 6.2 µg/ml.** Therefore it is concluded that the antidepressant activity of *Hypericum* extract is due to an inhibition of serotonin uptake by postsynaptic receptors...” (Perovic S, Muller WE. Institut für Physiologische Chemie, Universität Mainz, Germany. Pharmacological profile of *hypericum* extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1145-8).

⁶⁰² “The inhibition of monoamine oxidase (MAO) by six fractions from *hypericum* extract and three characteristic constituents (as pure substances) were analyzed *in vitro* and *ex vivo* to study the antidepressive mechanism of action... **From the results it can be concluded that the clinically proven antidepressive effect of *hypericum* extract cannot be explained in terms of MAO inhibition**” (Bladt S, Wagner H. Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität München, Germany. Inhibition of MAO by fractions and constituents of *hypericum* extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; Suppl 1: S57-9).

⁶⁰³ “The influence of hypericin, *hypericum* total extract, and *hypericum* fractions on the activity of MAO and COMT, prepared *in vitro* from pork liver, were investigated in several concentration steps. **An inhibition of MAO could be shown in the following concentrations (extract correlated to a mean molecular value of 500): hypericin to 10(-3) mol/L, *hypericum* total extract to 10(-4) mol/L, one extract fraction up to 10(-5).** A COMT inhibition could not be shown for hypericin, with *hypericum* extract to 10(-4) mol/L and with two extract fractions also up to 10(-4) mol/L... The concentrations of inhibition shown might not be sufficient to explain the clinically proven antidepressive effect of *hypericum* particularly with regard to the inhibition of MAO activity” (Thiede HM, Walper A. AnalytiCon Gesellschaft für Chemische Analytik und Consulting mbH, Berlin, Germany. Inhibition of MAO and COMT by *hypericum* extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; Suppl 1: S54-6).

⁶⁰⁴ Kerb R, Brockmoller J, Staffeldt B, Ploch M, Roots I. Institute of Clinical Pharmacology, University Clinic Charite, Humboldt University of Berlin, Germany. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2087-93.

⁶⁰⁵ “In a placebo-controlled, randomized, double-blind trial involving outpatients with mild to moderately severe depression, an extract of St. John’s wort (*Hypericum*), LI 160, a herbal antidepressant was tested for efficacy and tolerability, as well as for possible negative effects on cognitive performance... **No impairment of cognitive performance was observed: during the trial, *Hypericum* did not lead to any impairment of attention, concentration or reaction**” (Schmidt U, Sommer H. IMF Gesellschaft für Interdisziplinäre medizinische Forschung mbH, Köln. St. John’s wort extract in the ambulatory therapy of depression. Attention and reaction ability are preserved. *Fortschr Med* 1993; 111: 339-42).

⁶⁰⁶ “In a randomized double-blind study, the effect of *hypericum* extract was compared to that of maprotiline in 24 healthy volunteers... In resting EEGs, both medications revealed oppositely directed changes in the theta

Attività sull'apparato cardiovascolare. Il Benigni descrive una azione ipotensiva dell'*Hypericum perforatum* secondaria a vasodilatazione periferica. L'azione ipotensiva-vasodilatatrice dell'*Hypericum perforatum* potrebbe essere dovuta ad una frazione ricca di procianidine che, inibendo le fosfodiesterasi, agirebbero in senso vasodilatatore, riducendo la contrazione delle fibrocellule muscolari lisce di arteria⁶⁰⁷.

Medicina popolare ed altre attività. Nella medicina popolare l'*Hypericum perforatum* viene utilizzato anche come antidiarreico – per l'azione astringente dei tannini -, come diuretico – probabilmente, per l'azione di alcuni flavonoidi -, contro l'enuresi, i reumatismi, la gotta, etc. Alcuni Autori ne sostengono l'uso – in associazione ad altri fitocomplessi – nelle cistiti e come coadiuvante dopo interventi chirurgici di prostatectomia⁶⁰⁸. Nella tradizione italiana viene invece impiegato soprattutto come vulnerario e per scottature sotto forma di estratto oleoso comunemente indicato come “olio d'iperico”, al quale sono attribuite proprietà antiflogistiche

Inoltre, l'ipericina è nota per esercitare una attività antivirale su diversi virus, quali l'HIV-1, il citomegalovirus, lHSV-1, etc. L'attività deriva sia da un effetto virucida diretto, sia dalla sensibilizzazione dei virus alla luce ultravioletta^{609,610}. Alcuni estratti di *Hypericum* hanno poi mostrato una attività antibatterica su alcuni batteri Gram-positivi, quali *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*^{611,612}.

frequencies, and mainly similarly directed changes in α and β frequencies. Measurements of evoked potentials in the theta and β frequencies supported these results. **The results indicate improved cognitive functions mainly with the treatment of hypericum extract**” (Johnson D, Ksciuk H, Woelk H, Sauerwein-Giese E, Frauendorf A. *Hordt-Institut, Rodemark, Germany. Effects of hypericum extract LI 160 compared with maprotiline on resting EEG and evoked potentials in 24 volunteers. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S44-6*).

⁶⁰⁷ “Procanidin fractions (PC) were isolated from *Hypericum perforatum* L. (Guttiferae). Characterization of the main components of each fraction was performed by UV- and mass spectroscopy... **An inhibition of cellular phosphodiesterase might be involved in the underlying mechanism of action**” (Melzer R, Fricke U, Holzl J. *Institut für Pharmazeutische Biologie Universität Marburg, Marburg/Lahn, Fed. Rep. of Germany. Vasoactive properties of procyandins from Hypericum perforatum L. in isolated porcine coronary arteries. Arzneimittelforschung 1991; 41: 481-3*).

⁶⁰⁸ “For continuous irrigation of the bladder after prostatic adenomectomy herb infusion (*Urtica dioica* L. 12-15 g/l, *Hypericum perforatum* L. 8-12 g/l. *Marticaria recutita* L. 8-10 g/l, *folia Plantaginis majoris* 7-10 g/l, *Herba Millefolii* 4-6 g/l, *folia Betula* 3-5 g/l. *Artemisia vulgaris* L. 1-2 g/l, *folia Fragaria vesca* 3-4 g/l, water 11 maximum) was dripped through a thin suprapubic and urethral drainages. Such phytoperfusion of the urinary bladder used in 22 patients reduced postoperative blood loss, bacteriuria, prevented hemorrhagic and purulent inflammation following adenomectomy. Side systemic effects were not reported” (Davidov MI, Goriunov VG; Kubrikov PG. *Phytoperfusion of the bladder after adenomectomy. Urol Nefrol (Mosk)* 1995; 5: 19-20).

⁶⁰⁹ Hudson JB, Lopez-Bazzocchi I, Towers GH. *Division of Medical Microbiology, University of British Columbia, Vancouver, Canada. Antiviral activities of hypericin. Antiviral Res 1991; 15: 101-12*.

⁶¹⁰ Lopez-Bazzocchi I, Hudson JB, Towers GH. *Division of Medical Microbiology, University of British Columbia, Vancouver, Canada. Antiviral activity of the photoactive plant pigment hypericin. Photochem Photobiol 1991; 54: 95-8*.

⁶¹¹ Jayasuriya H, McChesney JD, Swanson SM, Pezzuto JM. *Research Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Mississippi, University 38677. Antimicrobial and cytotoxic activity of rottlerin-type compounds from Hypericum drummondii. J Nat Prod 1989; 52: 325-31*.

⁶¹² Rocha L, Marston A, Potterat O, Kaplan MA, Stoeckli-Evans H, Hostettmann K. *Institut de Pharmacognosie et Phytochimie, Université de Lausanne, Lausanne-Dorigny, Switzerland. Antibacterial phloroglucinols and flavonoids from Hypericum brasiliense. Phytochemistry 1995; 40: 1447-52*.

Tollerabilità. Non sono noti dalla letteratura effetti negativi dell'*Hypericum perforatum* sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva, né sull'andamento della gravidanza e dello sviluppo postnatale. In assenza di sperimentazioni cliniche controllate, si consiglia tuttavia di utilizzare l'*Hypericum perforatum* in gravidanza con prudenza e dopo una attenta valutazione dei rischi e dei benefici terapeutici legati alla sua somministrazione.

In soggetti sensibili, l'Iperico – per il suo elevato contenuto di tannini – può provocare irritazioni gastriche. In questo caso, si consiglia l'assunzione del prodotto a stomaco pieno.

E' possibile la comparsa di reazioni di fotosensibilizzazione, specialmente in individui dalla carnagione molto chiara e nel caso di contemporanea assunzione di altri farmaci fotosensibilizzanti (p.e., clorpromazina o tetracicline). Durante la terapia con Iperico si sconsiglia pertanto la prolungata esposizione ai raggi solari o a lampade abbronzanti. Infine, se l'*Hypericum perforatum* viene assunto in combinazione con inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), si dovrà tenere conto della possibilità di una interazione fra i due prodotti.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali, controindicazioni o speciali precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

KAWA KAWA

NOME BOTANICO:

Piper methysticum G. Forst. (Piperaceae)

PARTI USATE:

Rizoma.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Kawapironi (kawalattoni): kawaina, diidro-kawaina, metisticina, diidrometisticina, yangonina, metossiyangonina. Composti flavonoidici. Steroli.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ansiolitica e miorilassante. Attività riequilibrante del tono dell'umore.

IMPIEGO CLINICO:

Stati di ansia e di tensione di origine nervosa. Lievi stati depressivi.

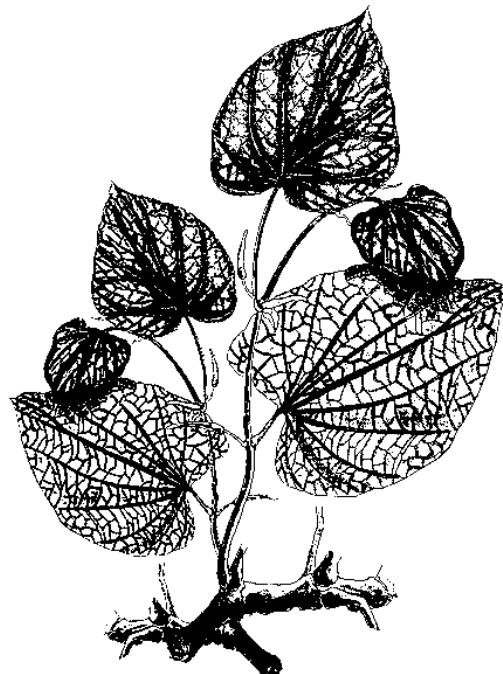
POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato al 10% in *kawapironi*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 25 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 100 mg/die di *kawapironi*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: si consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in questi casi con prudenza.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I principi attivi del *Piper methysticum* sono rappresentati dai **kawapironi** (detti anche kawalattoni), chimicamente dei lattoni aromatici. I principali kawapironi sono rappresentati da **kawaina, diidrokawaina, metisticina, diidromesticina, yangonina, metossiyangonina**. Più recentemente sono stati identificati la 7,8-diidro-5,6-deidrokawaina e la 7,8-diidro-5,6-deidrometicina⁶¹³. Sono inoltre presenti flavonoidi, calconi, steroli ed altri componenti minori.

FARMACOCINETICA

Dopo somministrazione di *Piper methysticum*, concentrazioni farmacologicamente attive di kawapironi (diidrokawaina, kawaina, desmetossiangonina e iangonina) sono raggiunte nel cervello in un intervallo di tempo compreso fra i 15 ed i 45 minuti, e tendono poi a diminuire progressivamente⁶¹⁴.

I kawapironi sono recuperati prevalentemente intatti nelle urine⁶¹⁵; in misura minore essi sono metabolizzati, per riduzione del doppio legame C3-C4 e demetilazione del gruppo metossilico in posizione C4 dell'anello α-pironico. Inoltre, la iangonina è demetilata in posizione C12 a desmetossiangonina⁶¹⁶.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il fitocomplexo di *Piper methysticum*, recentemente oggetto di una rassegna⁶¹⁷, sono i seguenti:

⁶¹³ Hocart CH, Fankhauser B, Buckle DW. Research School of Biological Sciences, Australian National University, Canberra. Chemical archaeology of kava, a potent brew. *Rapid Comm Mass Spectrometry* 1993; 7: 219-24.

⁶¹⁴ "Dihydrokawain, kawain, desmethoxyyangonin, and yangonin were administered ip to mice at a dosage of 100 mg/kg. At specific time intervals (5, 15, 30, and 45 min), the mice were sacrificed and the brain concentrations of these four compounds determined. After 5 min, **dihydrokawain and kawain attained maximum concentrations of 64.7 ± 13.1 and 29.3 ± 0.8 ng/mg wet brain tissue, respectively, and were rapidly eliminated**" (Keledjian J, Duffield PH, Jamieson DD, Lidgard RO, Duffield AM. School of Physiology and Pharmacology, University of New South Wales, Australia. Uptake into mouse brain of four compounds present in the psychoactive beverage kava. *J Pharm Sci* 1988; 77: 1003-6).

⁶¹⁵ Rasmussen AK, Scheline RR, Solheim E, Hansel R. Metabolism of some kava pyrones in the rat. *Xenobiotica* 1979; 9: 1-16.

⁶¹⁶ Duffield AM, Jamieson DD, Lidgard RO, Duffield PH, Bourne DJ. Biomedical Mass Spectrometry Unit, University of New South Wales, Australia. Identification of some human urinary metabolites of the intoxicating beverage kava. *J Chromatography* 1989; 475: 273-81.

⁶¹⁷ "Recently numerous reviews on Kava-kava have been published. Contrary to the ethnomedical and pragmatic-therapeutic oriented articles, the article presented here concentrates on the importance of isolated Kava-Kava constituents as potential antiepileptics. This review analyzes the results of several doctoral theses, which have not yet been published in commonly accessible journals. In rhizomes and stems or *Piper methysticum* besides the familiar Kapa-pyrone and chalkone pigments dimeric yangonin-derivatives are found besides very small amounts of stigmastendion and an oxaporphinal-alkaloid (cepharadion A). The total Kava-extract as well as the isolated Kava-pyrone have a protective effect against convulsions induced by poisons and electrical current. In clinical phase II trials extract and methysticin were effective in major clonic-tonic seizures, but exerted undesired effects when applied long-termly or in high doses, requiring the discontinuation of the trial. Synthetic variations of methysticin, according to the results of the pharmacological tests, appear to be unqualified as antiepileptics.

Attività ansiolitica e miorilassante. L'uso del *Piper methysticum* durante le ceremonie religiose degli indigeni dell'Oceano Pacifico è descritto per la prima volta da James Cook nei suoi resoconti di viaggio⁶¹⁸. Senza alterare significativamente le funzioni cognitive⁶¹⁹, la masticazione del rizoma di *Piper methysticum* induce rapidamente una condizione di rilassamento e di euforia, che facilita la socializzazione e la partecipazione ai rituali religiosi. Il *Piper methysticum* sembra avere anche una modesta azione analgesica ed anticonvulsiva. La droga non sembra avere alcun effetto narcotico (l'attività psichica e lo stato di veglia non sono alterati); tuttavia, la funzione visiva e la capacità di reazione durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari possono essere influenzati.

Il *Piper methysticum*, oramai introdotto nella medicina occidentale, viene oggi diffusamente utilizzato nel trattamento dell'ansia e di altri disturbi psicologici con componente ansiosa. In considerazione degli effetti collaterali di molti ansiolitici e, soprattutto, dei loro effetti negativi sull'attenzione e la memoria, il *Piper methysticum* può senz'altro trovare una sua precisa collocazione nel trattamento dell'ansia⁶²⁰.

L'efficacia clinica del *Piper methysticum* trova conferma in molte sperimentazioni cliniche. In un lavoro in doppio cieco, controllato con placebo, il *Piper methysticum* è risultato efficace in 101 pazienti ambulatoriali affetti da agorafobia, fobie specifiche, disordini generalizzati dell'ansia ed altri disturbi psicologici con componente ansiosa. L'efficacia è stata misurata sulla base di scale psicologiche (Hamilton Anxiety Scale, etc) ed è risultata statisticamente superiore al placebo⁶²¹.

Piperolide, isolated from *Piper sanctum* is a variation of methysticin and at all dosages exerts an anticonvulsive effect. Also with respect to the duration of the anticonvulsive effect piperolide is superior to methysticin. Fadyenolide, isolated from *Piper fadyenii* represents a piperolide shortened by a C₂-chain. Pharmacological studies have not begun. Synthetic variations of the dihydro-derivative of fadyenolide have anticonvulsive properties. One of these variations has also proved to be well active as an antiepileptic in clinical trials. Kavapyrones act as sodium channel blockers. Their antiepileptic effect could therefore, similar to that of phenytoin and of other antiepileptics, be based on a decrease of the conductivity of certain cerebral areas. Recent investigations have shown, that Kava-pyrones at low concentration ($IC_{50} = 2\text{-}6 \mu\text{M}$) bind to the histamine-H₃-receptors. Because H₃-antagonists are known to exert anticonvulsive effects the addition of H₃-antagonism should contribute to the anticonvulsive and antiepileptic effect of Kava-pyrones and chemically related substances" (*Hänsel R. Kava-kava (Piper methysticum G. Foster) in der modernen arzneimittelforschung. Zeitschrift für Phytotherapie* 1996; 17: 180-195).

⁶¹⁸ "Since Cook's world cruises (1772-1775) there is written evidence of the use of kava - kava by the inhabitants of the Pacific Islands. In last decades kava - kava, an extract of the plant *Piper methysticum* was used in several European countries. In the presented paper the authors describe the pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of the active compounds of kava - kava the kavapyrones. The discussion concerning the therapeutic value of kavapyrones ends with the conclusion of the authors, that **kava - kava may be a useful alternative for synthetic anxiolytics**" (Nowakowska E, Ostrowicz A, Chodera A. *Kava - kava preparations: alternative anxiolytics*. *Polski Merkuriusz Lekarski* 1998; 4: 179-180).

⁶¹⁹ "Kava is a psychoactive beverage that has been used ceremonially for millennia throughout the Pacific. **It is a nonfermented depressant that causes tranquil intoxication in which thoughts and memory remain clear**" (Norton SA. *Herbal medicines in Hawaii from tradition to convention*. RW Bliss Army Health Center, Fort Huachuca, AZ 85613, USA. *Hawaii Med J* 1998; 57: 382-6).

⁶²⁰ "The high prevalence of anxiety disorders implies the necessity of adequate treatment by GPs. Regarding psychopharmacological treatment benzodiazepines and antidepressants are the drugs of first choice, low potency neuroleptics, β-blockers as well as **the herbal medicine kava - kava may be indicated in special cases (e.g. low degree of anxiety, abuse or tolerability problems)**" (Laux G. *Bezirkskrankenhaus Gabersee, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie, Wasserburg/Inn. Pharmacotherapy. Therapeutische Umschau* 1997; 54: 595-9).

⁶²¹ "101 outpatients suffering from anxiety of non-psychotic origin (DSM-III-R criteria: agoraphobia, specific phobia, generalized anxiety disorder, and adjustment disorder with anxiety) were included in a 25-week multicenter randomized placebo-controlled double-blind trial with WS 1490, a special extract of kava - kava. In

In altri 29 pazienti affetti da sindrome ansiosa, il *Piper methysticum* è risultato efficace in una sperimentazione clinica in doppio cieco vs. placebo, alla posologia di 300 mg/die. Anche in questo caso la scala di Hamilton ha messo in evidenza una significativa riduzione della componente ansiosa nei pazienti trattati con *Piper methysticum*, ma non in quelli trattati con placebo⁶²². Il *Piper methysticum* è risultato efficace anche in 20 pazienti con sindrome climaterica ed ansia reattiva, trattate per 8 settimane alla posologia di 300 mg/die⁶²³ di estratto.

Dal punto di vista farmacologico, non è ancora chiaro il meccanismo di azione dei kavapironi. Secondo alcuni AA, la kavaina e la metisticina inibiscono il reuptake della noradrenalina in sinaptosomi cerebrali, e questo potrebbe spiegare l'attività leggermente psicostimolante del *Piper methysticum*, ma non la sua attività ansiolitica e miorilassante⁶²⁴. La kavaina, la diidrokavaina e la diidromesticina sono leganti non-competitivi dei canali del sodio voltaggio-dipendenti^{625,626}. Inoltre, i kavapironi riducono il “firing” neuronale,

the main outcome criterion, the Hamilton Anxiety Scale (HAMA), there was a significant superiority of the test drug starting from week 8 on. WS 1490 was also found to be superior with respect to the secondary outcome variables... These results support WS 1490 as a treatment alternative to tricyclic antidepressants and benzodiazepines in anxiety disorders, with proven long-term efficacy and none of the tolerance problems associated with tricyclics and benzodiazepines" (Volz HP, Kieser M. Department of Psychiatry, Jena University, Germany. Kava - kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders: a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 1-5).

⁶²² “Clinical Efficacy of a Kava Extract in Patients with Anxiety Syndrome/Double-blind placebo controlled study over 4 weeks. In a randomized, placebo-controlled double-blind study two groups each containing 29 patients with **anxiety syndrome** not caused by psychotic disorders were treated for a period of 4 weeks with kava extract WS 1490 (Laitan) or a placebo preparation... **The HAMA overall score of anxiety symptomatology revealed a significant reduction in the drug receiving group already after one week of treatment. This difference between the two groups of patients increased in the course of the study.** The results... demonstrate **the efficacy of WS 1490 in patients with anxiety disorders.** No adverse experiences caused by the medication were noted during the 4 week administration of WS 1490” (Kinzler E, Kromer J, Lehmann E. Gerontopsychiatrische Abteilung des Krankenhauses, Moersenbroich-Rath GmbH, Dusseldorf. Effect of a special kava extract in patients with anxiety-, tension-, and excitation states of non-psychotic genesis. Double blind study with placebos over 4 weeks. *Arznei Forsch Drug Res* 1991; 41: 584-8).

⁶²³ “Within the framework of a randomized, placebo-controlled double-blind study, two groups each containing 20 patients with **climacteric-related symptomatology** were treated for a period of 8 weeks with kava WS 1490 extract... **The target variable - the HAMA overall score of anxiety symptomatology - revealed a significant difference in the drug-receiving group vis-à-vis the placebo group already after only 1 week of treatment.** The course of such further parameters as depressive mood (DSI), subjective well-being (patient diary), severity of the disease (CGI), and the climacteric symptomatology (Kuppermann Index and Schneider scale) over the overall period of treatment demonstrate a **high level of efficacy of kava extract WS 1490 in neurovegetative and psychosomatic dysfunctions in the climacteric, associated with very good tolerance of the preparation**” (Warnecke G. Gynakologe, Wuppertal. Psychosomatic dysfunctions in the female climacteric. Clinical effectiveness and tolerance of Kava Extract WS 1490. *Fortschritte der Medizin* 1991; 109: 119-22).

⁶²⁴ “(\pm)-Kavain and (+)-kavain were found to potently inhibit the uptake of [3 H]-noradrenaline... The results indicate a pyrone-specific non-stereo-selective inhibition of the [3 H]-noradrenaline uptake which might be responsible for or, at least, contribute to the psychotropic properties of kava pyrones” (Seitz U, Schule A, Gleitz J. Institute of Naturheilkunde, University Clinics Ulm, Germany. [3 H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Medica* 1997; 63: 548-9).

⁶²⁵ “The action of synthetic kava pyrones, (+)-methysticin and (\pm)-kavain, on voltage-operated Na(+) -channels was studied in whole-cell patch-clamped CA1 hippocampal neurons. **In doses of 1-400 μ M, both compounds exerted a rapid and reversible inhibition of the peak amplitude of Na(+) -currents...**” (Magura EI, Kopanitsa MV, Gleitz J, Peters T, Krishtal OA. Department of Cellular Membranology, Bogomoletz Institute of Physiology, Kyiv, Ukraine. Kava extract ingredients, (+)-methysticin and (\pm)-kavain inhibit voltage-operated Na(+) -channels in rat CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience* 1997; 81: 345-51).

quando le cellule nervose sono stimolate con aminoacidi eccitatori o aminopiridina. L'effetto sembra dovuto ad una interazione con i canali del sodio⁶²⁷ e del calcio⁶²⁸, ed a questo effetto potrebbe essere riferita l'azione anticonvulsivante del *Piper methysticum*. L'attività ansiolitica e miorilassante è invece probabilmente legata ad una interazione dei kavapironi con i recettori del GABA (acido γ -aminobutirrico) nell'ippocampo, nell'amigdala e nella sostanza reticolare: aumentando l'affinità dei ligandi endogeni per i recettori GABA-A e -B, il *Piper methysticum* potrebbe aumentare l'attività dei neuroni che utilizzano il GABA come neurotrasmettore e, quindi, esercitare una attività miorilassante sulla muscolatura scheletrica (sostanza reticolare della *medulla oblongata*), attività ansiolitica (ippocampo e corteccia cerebrale)⁶²⁹ e sedativa (amigdala e nuclei della base)⁶³⁰.

I kavapironi ed i loro sembrano quindi agire con un meccanismo di azione relativamente simile alle benzodiazepine. Al contrario di questi psicofarmaci, però, i kavapironi mostrano un profilo diverso di attività sulle varie aree cerebrali⁶³¹, non presentano importanti fenomeni di assuefazione e/o di dipendenza e, soprattutto, non hanno rilevanti effetti negativi sulla vigilanza e sulle funzioni cognitive⁶³².

⁶²⁶ “The mode of action of the kava pyrones, kavalactone, dihydrokavalactone and dihydromethysticin on the specific binding of [³H]-batrachotoxinin-A 20- α -benzoate to epitope 2 of voltage-dependent Na⁺ channels was investigated by performing saturation experiments in the presence and absence of these kava pyrones... **The results indicate for the kava pyrones a non-competitive inhibition of the specific [³H]-batrachotoxinin-A 20- α -benzoate binding to receptor site 2 of voltage-gated Na⁺ channels**” (Friese J, Gleitz J. Kavalactone, dihydrokavalactone, and dihydromethysticin non-competitively inhibit the specific binding of [³H]-batrachotoxinin-A 20- α -benzoate to receptor site 2 of voltage-gated Na⁺ channels. *Planta Medica* 1998; 64: 458-9).

⁶²⁷ Gleitz J, Beile A, Peters T. Institute of Naturheilkunde, University Clinics Ulm, Germany. (\pm)-Kavalactone inhibits veratridine-activated voltage-dependent Na⁽⁺⁾-channels in synaptosomes prepared from rat cerebral cortex. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1133-8).

⁶²⁸ Gleitz J, Friese J, Beile A, Ameri A, Peters T. University Clinics Ulm, Institute of Naturheilkunde, Germany. Anticonvulsive action of (\pm)-kavalactone estimated from its properties on stimulated synaptosomes and Na⁺ channel receptor sites. *Eur J Pharmacol* 1996; 315: 89-97.

⁶²⁹ “To investigate neurophysiological effects of D,L-kavalactone, two studies were conducted on unrestrained cats with chronically implanted electrodes... It is concluded from the findings that limbic structures and, in particular, the amygdalar complex represent the preferential site of action for both D,L-kavalactone and the kava extract. The participation of these structures in modulating emotional processes may explain the promotion of sleep, even in the absence of sedation” (Holm E, Staedt U, Heep J, Kortsik C, Behne F, Kaske A, Mennicke I. Abteilung für Pathophysiologie, I. Medizinische Klinik Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim. The action profile of D,L-kavalactone. Cerebral sites and sleep-wakefulness-rhythm in animals. *Arznei Forsch Drug Res* 1991; 41: 673-83).

⁶³⁰ “The kava extract enhanced the binding of [³H] muscimol in a concentration-dependent manner with maximal potentiation of 358% over control in HIP followed by AMY and MED (main target brain centers)... Our findings suggest that one way kavalactones might mediate sedative effects *in vivo* is through effects on GABAA receptor binding” (Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Institut für Physiologische Chemie, Universitätsklinikum Essen, Germany. Kavalactone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology* 1994; 116: 469-74).

⁶³¹ Heinze HJ, Munthe TF, Steitz J, Matzke M. Department of Neurology, Medical University of Hannover, Germany. Pharmacopsychological effects of oxazepam and kava-extract in a visual search paradigm assessed with event-related potentials. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 224-30.

⁶³² “Twelve healthy volunteers were tested in a double-blind crossover study to assess the effects of oxazepam and an extract of kava roots (*Piper methysticum*) on behavior and event-related potentials (ERPs) in a recognition memory task... Oxazepam led to a reduction of a negative component in the 250-500 ms range for both old and new words and to a reduction of the old/new difference in the ERP associated with a significantly worse recognition rate. Kava on the other hand showed a slightly increased recognition rate and a larger ERP

Inoltre, una parte dell'azione miorilassante del *Piper methysticum* sembra dovuta ad un effetto diretto dei kavapironi sulla muscolatura scheletrica, con un meccanismo di azione simile a quello degli anestetici locali⁶³³. Ancora, a livello periferico, la kavaina ha un effetto miorilassante sulla muscolatura liscia di ileo, in presenza di una contrazione sperimentalmente indotta con carbacolo, sostanza P, iperpotassiemia, etc⁶³⁴, indicando una attività muscolotropica aspecifica della kavaina.

Recenti studi farmacologici evidenziano infine un sinergismo di azione fra Kava e Passiflora; quando i due fitocompleSSI sono somministrati contemporaneamente nel topo, si ottiene una riduzione delle dosi necessarie per ottenere un effetto sedativo del sistema nervoso centrale, come documentato in due modelli sperimentali: l'ipermotilità da anfetamina ed il tempo di sonno indotto con barbiturici⁶³⁵.

Tollerabilità. L'estratto di *Piper methysticum* non sembra interferire negativamente con l'assunzione di alcool, né potenziarne l'azione deprimente sul sistema nervoso centrale⁶³⁶. Secondo la Commissione E (KE), organo ufficiale del Ministero della Sanità Tedesco, il *Piper methysticum* è controindicato nella depressione endogena.

difference between old and new words” (Munte TF, Heinze HJ, Matzke M, Steitz J. *Neurologische Klinik mit Klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover, FRG. Effects of oxazepam and an extract of kava roots (Piper methysticum) on event-related potentials in a word recognition task. Neuropsychobiology* 1993; 27: 46-53).

⁶³³ “The effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility have been examined in mouse phrenic nerve-hemidiaphragm and frog sartorius muscle preparations ... Kava greatly prolonged the duration of mepps and epps and also slowed and depressed directly elicited muscle action potentials. **It is concluded that kava causes paralysis by mechanisms similar to local anaesthetics**” (Singh YN. *Effects of kava on neuromuscular transmission and muscle contractility. Journal of Ethnopharmacology* 1983; 7: 267-76).

⁶³⁴ “Kava pyrones are the pharmacologically active compounds of *Piper methysticum* Forst. In the present study, the effect of the synthetic kava pyrone (\pm)-kavain was investigated on evoked contractile activity of isolated guinea-pig ileum. (\pm)-Kavain (1 μ M-1 mM) dose-dependently reduced contractions of ileum evoked by carbachol (10 μ M), by BAY K 8644 (0.3 μ M), or by substance P (0.05 μ M). (\pm)-Kavain also inhibited the contractile responses induced by raising the extracellular K⁺ concentration from 4 to 20 mM and by blocking the K⁺ channel by barium chloride (1 mM) or 4-aminopyridine (0.3 mM). After pre-incubation with 1 μ M nifedipine, carbachol (1 μ M) evoked 18.2 \pm 14.3% of contraction at control (i.e. prior pre-incubation with nifedipine)... **These results suggest that the kava pyrone (\pm)-kavain may act in a non-specific musculotropic way on the smooth muscle membrane**” (Seitz U, Ameri A, Pelzer H, Gleitz J, Peters T. *Department of Pharmacy and Pharmacology of Natural Compounds, University of Ulm, Germany. Relaxation of evoked contractile activity of isolated guinea-pig ileum by (\pm)-kavain. Planta Medica* 1997; 63: 303-6).

⁶³⁵ “In order to investigate experimentally possible synergism between a passiflora extract and a kava extract, both were tested individually and in combination in a controlled pharmacological study in the mouse. The effects on amphetamine-induced hypermotility and on barbiturate-sleeping-time were studied. The results show that both drugs exert statistically significant sedative effects. Their nature differed with each single extract. While the sedative effect of kava manifested itself as a pronounced reduction in amphetamine-induced hypermotility relatively greater than that of passiflora, the reverse was the case for prolongation of barbiturate-sleeping-time which was greater with passiflora than kava. Synergism between the two drugs was observed when the two extracts were administered simultaneously” (Capasso A, Pinto A. *Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, Università di Napoli Federico II, Italia. Experimental investigations of the synergistic-sedative effect of Passiflora and Kawa. Acta Therapeutica* 1995; 21: 127-140).

⁶³⁶ “The Kava -special extract WS 1490 was tested in a placebo-controlled randomised double-blind study to establish whether it has any adverse effects on safety-related performance when administered together with ethyl alcohol (0.05% blood alcohol concentration)... **The results showed no negative multiplicative effects caused by the Kava-special extract WS 1490 together with alcohol**” (Herberg KW. *UV Rheinland, Prufstelle fur Medikamenteneinflusse auf Verkehrs- und Arbeitssicherheit, Köln, Germany. Effect of Kava - Special Extract WS 1490 combined with ethyl alcohol on safety-relevant performance parameters. Blutalkohol* 1993; 30: 96-105).

Reazioni allergiche e discromie cutanee, peraltro reversibili, sono state osservate negli aborigeni polinesiani in seguito ad assunzione di alte dosi di Kawa per periodi prolungati^{637,638}. Tuttavia in questi soggetti, riducendo il consumo di droga ed integrando la dieta con vitamine del gruppo B, in particolare niacina, è stata osservata una significativa regressione dei sintomi^{639,640}.

⁶³⁷ *Adverse Effects of Herbal Drugs. Vol. II. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin,, 1992, pag. 64.*

⁶³⁸ "Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an Aboriginal community" Mathews,J.D., et al., *Medical Journal of Australia*, 148, 548-55, 1988.

⁶³⁹ Frater A.S., Medical aspects of kava. *Transactions and Proceedings of the Fiji Society*. 5(2), 31-39, 1958.

⁶⁴⁰ "Kava-induced dermatopathy: a niacin deficiency ?" Ruze P., *Lancet (North American Ed.)*, 335(8703), 1442-1445, 1990.

LIEVITO DI BIRRA VIVO

COMPOSIZIONE:

Ceppi selezionati di *Saccharomyces cerevisiae*, cresciuti su terreni di coltura naturali a composizione prevalentemente glucidica.

CARATTERISTICHE:

Il LIEVITO VIVO (fermentabile) è ottenuto con un particolare processo di essiccazione che porta alla formazione di strutture micellari, contenenti all'interno cellule vive ed enzimi, circondate da una sottile pellicola di cellule essicate (N^o di cellule vive/g = $4/6 \times 10^9$).



COMPONENTI PRINCIPALI

Proteine di alto valore biologico ricche in aminoacidi essenziali. Carboidrati (glicogeno). Vitamine (soprattutto del gruppo B). Sali minerali ed oligoelementi.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività riequilibrante della flora batterica intestinale. Azione tonica generale.

IMPIEGO CLINICO:

Diarree infettive e iatogene (secondarie a trattamento con antibiotici).

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CELLULE VIVE: opercolo da 380 mg (titolato a 6 miliardi di *cellule vive/mg*) corrispondente a 2,3 miliardi di *cellule vive*;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 9,2 miliardi di *cellule vive* al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Se assunto a dosi elevate il Lievito vivo può provocare in soggetti sensibili lievi disturbi intestinali, generalmente di breve durata (per il suo contenuto in cellule vive).

Se il Lievito di birra viene assunto con finalità dietetiche o come tonico è consigliabile utilizzare il Lievito secco.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il lievito alimentare è costituito da colonie di funghi microscopici appartenenti a ceppi selezionati di *Saccharomyces cerevisiae*, i quali vengono fatti crescere e moltiplicare su terreni di coltura naturali a composizione prevalentemente zuccherina (melasse, arricchite in fattori di crescita). Questi, utilizzando il substrato nutritivo, realizzano la sintesi di **proteine** di alto valore biologico (ricche in aminoacidi essenziali, presenti nel lievito per oltre il 50%), di **carboidrati** (in particolare glicogeno) e di **vitamine** (soprattutto del **gruppo B**; **colina**); inoltre accumulano al loro interno **sali minerali** ed **oligoelementi**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il Lievito di birra vivo sono:

Riequilibrio della flora batterica intestinale. Il trattamento con antibiotici può portare – specialmente nel bambino o nell’anziano – ad una alterazione della flora batterica intestinale, che favorisce la colonizzazione di microorganismi patogeni e lo sviluppo di enteriti e gastroenteriti⁶⁴¹.

L’aggiunta di lieviti ad un trattamento con ampicillina⁶⁴² può significativamente ridurre l’incidenza di effetti collaterali diarreici. Analoga protezione è stata osservata nei confronti delle diarree indotte da un trattamento con amoxicillina o con l’associazione amoxicillina/ac. clavulanico⁶⁴³.

⁶⁴¹ “Antibiotic therapy is one of the major factors leading to disturbances in the intestinal flora. This can lead to chronic diarrhea and life threatening pseudomembranous colitis. Much attention had recently been focused on so-called translocation of endotoxins and bacteria through the intestinal wall which lead to systemic infection, shock and multiorgan failure. Prevention is based on the proper choice of antibiotic and administration of lactic-acid bacteria” (*Socha J. Oddzial Gastroenterologii Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawie. Intestinal microflora and antibiotic therapy. Pediatr Pol 1995; 70: 547-52*).

⁶⁴² “20 healthy volunteers participated in a double blind study concerning the effect of lactic acid producing bacteria on the intestinal microflora during ampicillin treatment. 10 volunteers received 500 mg ampicillin tablets t.i.d. together with capsules containing lactic acid producing bacteria... for 7 days, and the other 10 volunteers were given 500 mg ampicillin tablets together with placebo capsules t.i.d. for 7 days. Both groups of volunteers continued the intake of the capsules t.i.d. for another 14 days after the ampicillin administration had been completed. The number of enterococci, streptococci and corynebacteria decreased during ampicillin administration but returned to normal levels after 14 days. Yeasts increased during the antibiotic treatment but returned to the same levels as before treatment within 14 days. Escherichia coli strains were suppressed in most volunteers during ampicillin administration. The numbers of anaerobic gram-positive cocci and rods decreased in most subjects during ampicillin treatment but were normalized within 2 weeks. **Bacteroides strains were recovered in higher numbers in the lactic acid producing bacteria group compared to the placebo group. The volunteers receiving lactic acid producing bacteria were recolonized slightly faster than those having placebo.** There were adverse effects observed in 3 subjects receiving ampicillin plus placebo. In the lactic acid producing bacteria group, one subject had diarrhoea on day 3 to day 7” (*Black F, Einarsson K, Lidbeck A, Orrhage K, Nord CE. Department of Medicine-Epidemiology, Morselisborg Hospital, Aarhus, Denmark. Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. Scand J Infect Dis 1991; 23: 247-54*).

⁶⁴³ “Amoxycillin is currently the most widely used antibiotic in pediatrics. It is known that this antibiotic, as well as other kinds of antimicrobial treatments, may produce variations in the bowel ecosystem. A controlled randomised clinical trial was performed using commercially available fermented milk products in infants who had received an oral treatment with amoxycillin for an average of ten days. 40 children have been examined, randomly divided into two groups of twenty. Group 1 received treatment with antibiotic plus lactobacilli. Group 2 received only amoxycillin. At the end of the trial infants of group 1 showed a lower frequency of stool passages and more fully-formed feces, while patients of group 2 presented an increased frequency of

Il problema diventa particolarmente critico nel neonato o nel bambino nei primi anni di vita. Una flora batterica alterata, infatti, può portare alcuni microorganismi (*Staphylococcus aureus*) ad emergere, a disturbare la formazione di una efficiente barriera immunitaria a livello intestinale e a creare le premesse, sia di una facile “aggressione” dell’organismo da parte di batteri patogeni assunti per via orale, sia di intolleranze alimentari ad uno o più principi nutritivi. In questa ottica, un supplemento dietetico con lieviti vivi diventa nel neonato di importanza fondamentale⁶⁴⁴.

Integrazione di vitamina B, sali minerali ed altri principi nutritivi. Il *Saccharomyces cerevisiae* è un microorganismo che viene aggiunto a prodotti contenenti lattobacilli, per le sue importanti interazioni con il metabolismo e l’assorbimento di principi nutritivi e, in particolare, delle **vitamine del gruppo B**.

L’aggiunta di *Saccharomyces cerevisiae* alla dieta facilita lo sviluppo di alcuni microorganismi coinvolti nelle funzioni digestive, migliorando la digeribilità e l’assorbimento di molti micronutrienti. P.e., il *Saccharomyces cerevisiae* viene aggiunto alla dieta degli animali da allevamento per stimolarne la crescita in carenza di piridossina (vitamina B₆)⁶⁴⁵.

Studi sperimentali hanno dimostrato che un supplemento dietetico con *Saccharomyces cerevisiae* riduce il fabbisogno di piridossina, da un quantitativo di 6 mg/kg a 0,3 mg/kg, in assenza di qualsiasi ritardo della crescita o disturbo neurologico, legato alla ipovitaminosi B₆⁶⁴⁶.

gastrointestinal disorders. On the basis of the results obtained **it is possible to conclude that oral bacterial therapy with lactobacilli is efficacious in preventing diarrhea from amoxycillin in infancy**” (Contardi I. Divisione di Pediatria, Ospedale Civico di Codogno, MI. Oral bacterial therapy in prevention of antibiotic-induced diarrhea in childhood. *Clin Ter* 1991; 136: 409-13).

⁶⁴⁴ “The catamnesis of 124 infants has been studied in the course of 12 months by means of questionnaires. Dysbacteriosis that occur in the early neonatal period produce an unfavourable effect on the immunity establishment and increase the disease incidence among the neonates. Moreover, dysbacteriosis may later result in the impairment of the formation of tolerance to food antigens supplied to the gastrointestinal tract. The carriership of *Staphylococcus aureus* in the fauces occurring in the presence of the decreased characteristics of local defence and phagocytic system of the newborn favours an increase of the disease incidence in the babies as well as the formation of the chronic foci of infection in the future. **Prevention of dysbacteriosis of the early neonatal period by means of the use of biopreparations, particularly of pure cultures of *Lactobacillus acidophilus* does not only reduce the disease incidence in children of the first year of life but also improves on the whole their health status**” (Chernyshova LI. Effects of dysbacteriosis and impairment of immunity formation in the early neonatal period on morbidity of children during the 1st year of life and ways of its reduction. *Pediatriia* 1989; 6: 24-9).

⁶⁴⁵ “Vitamin B6 status has been assessed according to the activation coefficient (AC) of plasma aspartic aminotransferase (AST) activity. Fast-growing male one-day-old broiler chicks, divided into two groups (supplemented with pyridoxine or not), were fed a soy protein isolate (Soyamin) or a purified amino acid diet containing or not ***Saccharomyces cerevisiae* yeast (2%), primarily used to promote the growth of the B6-deficient animals**” (Masse PG, Weiser H, Pritzker KP. Ecole de nutrition et d'études familiales, Universite de Moncton, New Brunswick, Canada. Effects of modifying dietary protein in the presence and absence of vitamin B6, on the regulation of plasma calcium and phosphorus levels: positive impact of yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Vitam Nutr Res* 1994; 64: 47-55).

⁶⁴⁶ “Male rapidly growing broiler chicks were fed a moderate (22%) or a high protein (30%) well-balanced diet containing yeast *Saccharomyces cerevisiae* (2%) and consisting of soy protein isolate (Soyamin) or a purified amino acid mixture. The vitamin B6 status was assessed according to the in vitro stimulated activity of aspartic aminotransferase (activation coefficient; AC) and pyridoxal phosphate concentrations in plasma and erythrocytes... **Due to the presence of yeast, increasing dietary protein intake did not augment the metabolic requirement for pyridoxine. The removal of yeast from the Soyamin diet provoked a severe symptomatic deficiency (AC 1.5)**. It seemed that yeast... protected against a lack of vitamin B6: feed utilization was not impaired. **The present study showed that a low level of 0.6 mg vitamin B6/kg in a corn-Soyamin diet containing yeast was adequate to maintain normal growth and to avoid neurological**

L'effetto è probabilmente dovuto ad una stimolazione della sintesi di vitamine del gruppo B da parte della flora batterica intestinale⁶⁴⁷.

symptoms. The pyridoxine requirement for normal growth and absence of convulsions has been reported to be approximately 3 mg/kg diet" (*Masse PG, Weiser H. Ecole de nutrition et d'études familiales, Université de Moncton, New Brunswick, Canada. Effects of dietary proteins and yeast *Saccharomyces cerevisiae* on vitamin B6 status during growth. Ann Nutr Metab 1994; 38: 123-31*).

⁶⁴⁷ Yoon IK, Stern MD. Department of Animal Science, University of Minnesota, St. Paul 55108, USA. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* and *Aspergillus oryzae* cultures on ruminal fermentation in dairy cows. *J Dairy Sci* 1996; 79: 411-7.

LIEVITO DI BIRRA SECCO

COMPOSIZIONE:

Ceppi selezionati di *Saccharomyces cerevisiae*, cresciuti su terreni di coltura naturali a composizione prevalentemente glucidica.

CARATTERISTICHE:

Il LIEVITO SECCO viene essiccato in modo rapido e a bassa temperatura. Conserva intatti *tutti* i fattori nutrizionali del lievito, mentre risultano inattivati gli enzimi e quindi la capacità fermentativa.

COMPONENTI PRINCIPALI

Proteine di alto valore biologico ricche in aminoacidi essenziali. Carboidrati (glicogeno). Vitamine (soprattutto del gruppo B). Sali minerali ed oligoelementi. Non esistono rilevanti differenze nella composizione tra lievito vivo e lievito secco.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Integrazione di vitamine, minerali ed altri principi nutritivi. Azione trofica sulla cute e sugli annessi cutanei. Azione tonica generale.

IMPIEGO CLINICO:

Astenia, convalescenze e condizioni di stress psicofisico. Dermatopatie: acne, dermatite seborroica, pelle grassa. Fragilità delle unghie e dei capelli.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CELLULE DISIDRATATE: compressa da 400 mg; 8-10 compresse al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o speciali precauzioni d'uso.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Il lievito alimentare è costituito da colonie di funghi microscopici appartenenti a ceppi selezionati di *Saccharomyces cerevisiae*, i quali vengono fatti crescere e moltiplicare su terreni di coltura naturali a composizione prevalentemente zuccherina (melasse, arricchite in fattori di crescita). Questi, utilizzando il substrato nutritivo, realizzano la sintesi di **proteine** di alto valore biologico (ricche in aminoacidi essenziali, presenti nel lievito per oltre il 50%), di **carboidrati** (in particolare glicogeno) e di **vitamine** (soprattutto del **gruppo B**; **colina**); inoltre accumulano al loro interno **sali minerali** ed **oligoelementi**.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il Lievito di birra secco sono:

Dermatopatie: acne, dermatite seborroica, pelle grassa. L'etiopatogenesi dell'acne, della dermatite seborroica e della cosiddetta "pelle grassa", è molto complesso; non ultimo fra i fattori che influiscono sulla gravità di queste patologie è la dieta, e misure di ordine dietetico sono spesso inserite nel protocollo terapeutico di queste dermatopatie. Alcune restrizioni nella dieta sono infatti giustificate dalla documentazione clinico-sperimentale di aggravamenti dell'acne quando si ricorra a cibi proibiti o quando si abusi di un alimento poco tollerato.

Il Lievito è tradizionalmente utilizzato nel trattamento coadiuvante di molte dermatopatie - come l'acne e la dermatite seborroica -, in caso di pelle grassa ed impura, come "depurativo" nel corso di diete disintossicanti. Non devono poi essere dimenticate le attività trofiche del Lievito sugli amnessi cutanei, quali capelli e unghie.

Non è noto con quale meccanismo il Lievito agisca in senso positivo, ma è verosimile che uno o più fattori presenti nelle cellule di *Saccharomyces cerevisiae* possano influire in qualche modo sul metabolismo di lipidi e carboidrati. Sicuramente contribuiscono all'azione del Lievito la colina – che svolge un ruolo chiave nel metabolismo dei grassi ed è un componente fondamentale dei fosfolipidi di membrana – e le vitamine del gruppo B – che agiscono tutte, in modo sinergico, sui sistemi di regolazione del metabolismo dei nutrienti –.

Integrazione di vitamina B, sali minerali ed altri principi nutritivi. Il *Saccharomyces cerevisiae* è un microorganismo che viene aggiunto a prodotti contenenti lattobacilli, per le sue importanti interazioni con il metabolismo e l'assorbimento di principi nutritivi esercitate in particolare dalle **vitamine del gruppo B**.

L'aggiunta di *Saccharomyces cerevisiae* alla dieta facilita lo sviluppo di alcuni microorganismi coinvolti nelle funzioni digestive, migliorando la digeribilità e l'assorbimento di molti micronutrienti. P.e., il *Saccharomyces cerevisiae* viene aggiunto alla dieta degli animali da allevamento per stimolarne la crescita in carenza di piridossina (vitamina B₆)⁶⁴⁸. Studi sperimentali hanno dimostrato che un supplemento dietetico con

⁶⁴⁸ "Vitamin B6 status has been assessed according to the activation coefficient (AC) of plasma aspartic aminotransferase (AST) activity. Fast-growing male one-day-old broiler chicks, divided into two groups (supplemented with pyridoxine or not), were fed a soy protein isolate (Soyamin) or a purified amino acid diet containing or not **Saccharomyces cerevisiae yeast (2%)**, primarily used to promote the growth of the B6-deficient animals" (Masse PG, Weiser H, Pritzker KP. Ecole de nutrition et d'études familiales, Université de Moncton, New Brunswick, Canada. Effects of modifying dietary protein in the presence and absence of vitamin B6, on the regulation of plasma calcium and phosphorus levels: positive impact of yeast *Saccharomyces cerevisiae*. Int J Vitam Nutr Res 1994; 64: 47-55).

Saccharomyces cerevisiae riduce il fabbisogno di piridossina, da un quantitativo di 6 mg/kg a 0,3 mg/kg, in assenza di qualsiasi ritardo della crescita o disturbo neurologico, legato alla ipovitaminosi B₆⁶⁴⁹. L'effetto è probabilmente dovuto ad una stimolazione della sintesi di vitamine del gruppo B da parte della flora batterica intestinale⁶⁵⁰.

Inoltre, per il suo rilevante contenuto (oltre che in **vitamine**) in **proteine di alto valore biologico** – ricche in aminoacidi essenziali – (che costituiscono oltre il 50% del peso secco totale) e in **sali minerali**, il Lievito di birra costituisce senza dubbio un integratore alimentare estremamente valido, sia per adulti che per bambini.

Ottimo ricostituente nei casi di carenze nutrizionali – specie in caso di diete povere di alimenti proteici – nei casi di convalescenza e condizioni di stress psicofisico; il Lievito è consigliato anche agli sportivi, sia come integratore di sali minerali che di proteine.

⁶⁴⁹ “Male rapidly growing broiler chicks were fed a moderate (22%) or a high protein (30%) well-balanced diet containing yeast *Saccharomyces cerevisiae* (2%) and consisting of soy protein isolate (Soyamin) or a purified amino acid mixture. The vitamin B6 status was assessed according to the in vitro stimulated activity of aspartic aminotransferase (activation coefficient; AC) and pyridoxal phosphate concentrations in plasma and erythrocytes... Due to the presence of yeast, increasing dietary protein intake did not augment the metabolic requirement for pyridoxine. The removal of yeast from the Soyamin diet provoked a severe symptomatic deficiency (AC 1.5). It seemed that yeast... protected against a lack of vitamin B6: feed utilization was not impaired. The present study showed that a low level of 0.6 mg vitamin B6/kg in a corn-Soyamin diet containing yeast was adequate to maintain normal growth and to avoid neurological symptoms. The pyridoxine requirement for normal growth and absence of convulsions has been reported to be approximately 3 mg/kg diet” (*Masse PG, Weiser H. Ecole de nutrition et d'études familiales, Université de Moncton, New Brunswick, Canada. Effects of dietary proteins and yeast *Saccharomyces cerevisiae* on vitamin B6 status during growth. Ann Nutr Metab 1994; 38: 123-31*).

⁶⁵⁰ Yoon IK, Stern MD. Department of Animal Science, University of Minnesota, St. Paul 55108, USA. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* and *Aspergillus oryzae* cultures on ruminal fermentation in dairy cows. *J Dairy Sci* 1996; 79: 411-7.

MELISSA

NOME BOTANICO:

Melissa officinalis L. (Labiatae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi polifenolici: principalmente acido rosmarinico. Flavonoidi. Olio essenziale

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ansiolitica e sedativa. Azione spasmolitica e carminativa.

IMPIEGO CLINICO:

Ansia, nervosismo ed ipereccitabilità. Spasmi della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 277 mg (titolato al 6.5% in *acido rosmarinico*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 18 mg di principio attivo; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 72 mg/die di *acido rosmarinico*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o speciali precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi clinici controllati in gravidanza e durante l'allattamento: si consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in questi casi con prudenza.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le foglie di *Melissa officinalis* contengono il 4% circa di **acido rosmarinico**⁶⁵¹ ed altri acidi polifenolici quali l'acido caffeoico e l'acido clorogenico; **triterpeni** e **flavonoidi**⁶⁵². Recentemente sono stati riscontrati nelle foglie di *Melissa officinalis* anche glicosidi monoterpenici ed altri glicosidi con aglicone volatile.

Dalla *Melissa officinalis* si estrae lo 0.02-0.2% di **olio essenziale** (la FU IX, il DAB9, e la Ph. Helv. VII non richiedono alcun contenuto minimo, l'OAB richiede almeno lo 0,05%), contenente **citronellale** (circa il 30-40%) e **citrale a e b** (circa il 20-30%) come componenti principali, oltre a metilcitronellale, (+)-ocimene, citronellolo, nerolo e geraniolo, come componenti secondari. Sono presenti inoltre vari sesquiterpeni (circa il 10%), tra cui β-cariofillene e germacrene D.

E' interessante notare che, a causa della ridotta resa, l'essenza di *Melissa* è molto costosa e praticamente introvabile.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti in letteratura per il fitocomplexo di *Melissa officinalis* sono:

Medicina popolare e tradizionale. "I preparati a base di *Melissa officinalis* hanno azione sedativa, spasmolitica e carminativa. Vengono pertanto utilizzati per disturbi gastrointestinali di origine nervosa, per disturbi cardiaci psicovegetativi, per emicranie e come "nervino". L'azione coleretica delle foglie di *Melissa* è probabilmente dovuta all'acido rosmarinico ed a composti analoghi... Nella medicina popolare i preparati a base di melissa vengono raccomandati anche contro le malattie da raffreddamento (come diaforetico, calmante, corroborante) e i disturbi circolatori funzionali (palpitazioni nervose, emicranie, isteria, malinconia)". (Wichtl, 1993).

Attività ansiolitica e sedativa. La *Melissa officinalis* viene diffusamente utilizzata – sia da sola sia in associazione con altri fitocompleSSI – per la sua attività sedativa ed ansiolitica.

Sperimentalmente, l'estratto idroalcolico liofilizzato di *Melissa officinalis* esercita una attività sedativa nel topo, in differenti modelli sperimentalI di ansia, già a dosaggi relativamente bassi. Con dosi più elevate si osserva anche una attività analgesica ed un potenziamento dell'effetto di dosi subipnotiche di pentobarbital⁶⁵³. In Germania la *Melissa*

⁶⁵¹ "Hydroalcholic extracts from four native medicinal Lamiaceae, *Lycopus europaeus* L., *Melissa officinalis* L., *Origanum vulgare* L. and *Prunella vulgaris* L. have shown significant antioxidative activities, by free radical scavenger effect on DPPH, compared with those of *Rosmarinus officinalis* L. and *Salvia officinalis* L. extracts. The antioxidative activity was partly in relation to the rosmarinic acid content. The major hydroxycinnamic compound, quantitatively determinated by HPLC, was present in large amount" (*Lamaison JL, Petitjean-Freytet C, Carnat A. Laboratoire de Pharmacognosie et Phytotherapie, Faculte de Pharmacie, Clermont-Ferrand. Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. Pharm Acta Helv 1991; 66: 185-8*).

⁶⁵² *Mulkens A, Kapetanidis I. Flavonoids of the leaves of Melissa officinalis L. (Lamiaceae). Pharmaceutica Acta Helveticae 1987; 62: 19-22.*

⁶⁵³ "A lyophilised hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) has been evaluated for behavioral effects in mice. According to the traditional use of *M. officinalis*, sedative properties have been confirmed

officinalis è largamente utilizzata come tranquillante e sedativo⁶⁵⁴, specie quando la fase iniziale del sonno è disturbata da spiacevoli ed ansiose sensazioni cardiache. L'indicazione specifica della Commissione E Tedesca per la *Melissae folium* è “insonnie di origine nervosa, disturbi funzionali gastroenterici”.

L'attività sedativa della *Melissa officinalis* viene efficacemente sinergizzata dall'associazione con altri fitocompleSSI; per questo motivo, la droga è spesso utilizzata insieme alla *Passiflora incarnata*, alla *Valeriana officinalis*, al *Kawa-Kawa* ed all'*Escholtzia californica* in specialità fitoterapiche ad attività sedativa ed ipnoinducente, da utilizzare nei quadri lievi di ansia ed insonnia – i più frequenti nella pratica quotidiana – dove l'uso di farmaci ansiolitici può risultare esagerato, sia per l'entità della patologia sia – e soprattutto – per gli effetti negativi che questi farmaci possono avere sull'attenzione, sulla concentrazione e sulla vigilanza.

Azione sulla muscolatura dell'apparato gastrointestinale. La *Melissa* può essere definita come una pianta “nervina” con una nota carminativa. In effetti uno dei campi d'applicazione elettivi della droga è quello dei disturbi funzionali gastroenterici. La *Melissa officinalis* è considerata un buon eupeptico e carminativo con attività decisamente antispasmodica, utile nella terapia degli spasmi del tubo digerente anche sotto forma di veicolo aromatizzante e correttivo di preparati usati a tale scopo (*Riva, 1993, pag. 230-231*). La *Melissa officinalis* è pertanto indicata prima di tutto nei “dolori gastrici nervosi” e comunque in tutti i casi di particolare eccitabilità nervosa; in particolare la droga risulta utile in tutte le alterazioni della funzionalità gastrointestinale di origine psicosomatica, quali coliti spastiche, colon irritabile, dispepsie, etc. A livello dei disturbi gastroenterici le associazioni più comuni sono con Menta piperita e Camomilla.

L'attività rilasciante a livello della muscolatura gastrointestinale ha indotto alcuni AA. ad ipotizzare che la *Melissa officinalis* abbia una attività analoga sulla muscolatura liscia uterina, in riferimento all'uso tradizionale della *Melissa officinalis* nel trattamento dei crampi mestruali. La *Melissa*, tuttavia, è storicamente raccomandata anche come stimolante uterino, per promuovere la comparsa delle mestruazioni. Al di là di questa apparente contraddizione, la letteratura scientifica non riporta evidenze sperimentali e/o cliniche in merito.

Attività antinfiammatoria ed analgesica. L'acido rosmarinico – uno dei principali componenti di *Melissa officinalis* - è dotato di una buona attività antinfiammatoria ed analgesica, probabilmente dovuta ad un blocco dell'attivazione del complemento⁶⁵⁵. Anche

for low doses by the decrease of behavioral parameters measured in a non-familiar environment test (staircase test) and in a familiar environment test (two compartment test). With high doses, a peripheral analgesic activity was obtained by reducing the acetic acid-induced pain (writhing test); moreover, the plant extract induced the sleep in mice after treatment with an infrahypnotic dose of pentobarbital and potentialised the sleep induced by a hypnotic dose of pentobarbital” (*Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Laboratoire de Pharmacognosie, Université de Metz, France. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of Melissa officinalis in the mouse. Planta Med 1991; 57: 105-9*).

⁶⁵⁴ Castleman M. *Le erbe curative: guida fondamentale alle proprietà terapeutiche dei farmaci naturali. Tecniche Nuove*, pag 264 e seguenti.

⁶⁵⁵ “Rosmarinic acid (RA), a naturally occurring extract from *Melissa officinalis*, inhibits several complement-dependent inflammatory processes and may have potential as a therapeutic agent for the control of complement activation in disease. Rosmarinic acid has been reported to have effects on both the classical pathway C3-convertase and on the cobra venom factor-induced, alternative pathway convertase... The results showed that RA inhibited lysis by the classical pathway more than by the alternative pathway. This effect was dose-dependent with maximum inhibition of classical pathway lysis observed at 2.6 mmoles of RA... We conclude that the inhibitory effect of RA involves the C5 convertase. Such inhibition could be advantageous to the host in disorders where the terminal attack sequence plays a role in pathogenesis” (*Peake PW, Pussell BA, Martyn P, Timmermans V, Charlesworth JA. Department of Nephrology, Prince Henry*

il β -cariofillene – contenuto in piccole quantità nell’olio essenziale di *Melissa officinalis* – è dotato di attività antinfiammatoria nell’edema della zampa del ratto e potrebbe, quindi, contribuire all’attività del fitocomplexo⁶⁵⁶.

Altre attività. L’estratto di *Melissa officinalis* esercita una buona attività antivirale sull’Herpes simplex 1 (HSV-1)⁶⁵⁷, ed è utilizzato in alcune preparazioni commerciali per il trattamento dell’herpes labialis.

Tollerabilità. La *Melissa officinalis* è inclusa in un elenco di droghe riconosciute come sicure dalla severa U.S. Food & Drug Administration⁶⁵⁸. Alcuni AA. prospettarono negli anni ’80 una possibile attività ipotiroidea della *Melissa*⁶⁵⁹. Successivamente non sono più comparse in letteratura segnalazioni di attività analoghe o di effetti ipotiroidei in seguito a trattamenti prolungati con *Melissa officinalis*. Inoltre la medicina tradizionale riporta un possibile effetto emmenagogo della droga: anche se non confermato da studi clinici controllati si consiglia tuttavia di utilizzare la *Melissa* con prudenza durante la gravidanza.

Hospital, Sydney, NSW, Australia. The inhibitory effect of rosmarinic acid on complement involves the C5 convertase. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13: 853-7).

⁶⁵⁶ “The anti-inflammatory activity shown by the essential oil can be attributed to the two major components, α -pinene and β -caryophyllene. In order to know the role of the adrenal glands in the anti-inflammatory activity exerted by the two major components of the essential oil, they were studied against the carrageenin-induced hindpaw edema in adrenalectomized rats. It is concluded that α -pinene needs the integrity of the adrenal glands to exert its anti-inflammatory activity, as opposed to β -caryophyllene which was also active in adrenalectomized animals” (Martin S, Padilla E, Ocete MA, Galvez J, Jimenez J, Zarzuelo A. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Spain. Anti-inflammatory activity of the essential oil of *Bupleurum fruticosescens*. *Planta Med* 1993; 59: 533-6).

⁶⁵⁷ “Studies were carried out on the virucidal and antiviral effects of *Melissa officinalis* L. extracts (M1, M3, M3 and M4) with respect to Herpes simplex virus type 1 (HSV-1). Virucidal effect was registered within 3 and 6 hours of treatment using M4 administered in MTC. The remaining extracts inactivate the virus at the 12th and 24th hour. No significant values of inhibiting activity of M1, M2, and M3 on the same virus in vitro or in vivo were demonstrated. The presence of caffeic, rosmarinic and ferulic acids was demonstrated by thin-layer chromatography. Their role in the antiviral activity of *M. officinalis* L. is discussed” (Dimitrova Z, Dimov B, Manolova N, Pancheva S, Ilieva D, Shishkov S. Centre of Biogenic Stimulants, Sofia. Antiherpes effect of *Melissa officinalis* L. extracts. *Acta Microbiol Bulg* 1993; 29: 65-72).

⁶⁵⁸ Anonymous. Safe and unsafe herbs in herbal teas. Department of Health Education and welfare. Public Health Service. Food and Drug Administration, Washington DC, U.S.A. (1975).

⁶⁵⁹ “Aqueous extracts from plants such as *Lycopus virginicus*, *Melissa officinalis* (Laminaceae) and *Lithospermum officinale* (Boraginaceae), containing various antihormonal components, also inhibit both extrathyroidal enzymic T4-5'-deiodination to T3 and the T4-5-deiodination. The effects were dose dependent and ultimately complete using rat liver microsomes as a source of the enzyme in vitro. The “specific inhibitory activity” of extracts depends on the plant species used and the extraction procedure applied. It can be increased by either extraction of freeze dried aqueous extracts and decreased by oxydation with KMnO4... The inhibition of both iodothyronine - 5'- and - 5 -deiodinase by this new class of iodine-free phenolic inhibitors – belonging to the cinnamic acid-flavonoid type – supports the hypothesis that in rat liver only a single enzyme catalyses both deiodination pathways and might be of pharmacological interest for the treatment of hyperthyroidism” (Aufmkolk M., Kohrle J., Gumbinger H., Winterhoff H., Hesch RD. Antihormonal effects of plant extracts: iodothyronine deiodinase of rat liver is inhibited by extracts and secondary metabolites of plants. *Hormone and Metabolic Research* 1984; 16: 188-92).

MIGLIO

NOME BOTANICO:

Panicum miliaceum Blanco (Graminaceae)

PARTI USATE:

Frutti (cariossidi).

COMPONENTI PRINCIPALI:

Sali minerali (magnesio, fosforo, ferro, silicio). Vitamine (B₁, PP). Proteine di elevato valore biologico. Fibre grezze.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Integrazione di sali minerali, vitamine ed altri principi nutritivi. Azione trofica sulla cute e sugli annessi cutanei.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietica di sali minerali e vitamine. Fragilità delle unghie e dei capelli.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 291 mg; 4-6 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali del Miglio sono rappresentati dai **sali minerali** (magnesio, fosforo, ferro, silicio); dalle **vitamine del gruppo B** (e colina); da **proteine** (10-11%).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il Miglio sono legati al suo contenuto in sali minerali e in vitamine del gruppo B:

Attività trofica della cute e degli annessi cutanei. Grazie all'apporto di sali minerali e vitamine ed alla presenza di sostanze di elevato valore biologico, il Miglio è da sempre considerato un sorta di alimento "antistress" e di "bellezza" per la sua pretesa – anche se non accertata – azione stimolante sulla pelle, sui capelli, sulle unghie e sullo smalto dei denti. Per questi motivi, il Miglio viene utilizzato allo scopo di ridare vigore e lucentezza ai capelli e alle unghie deboli e fragili e, in generale, per migliorare il trofismo ed aumentare la resistenza degli annessi cutanei.

In effetti si tratta indubbiamente di un alimento energetico e vitalizzante, ricco di proteine di elevato valore biologico (circa 10-11%), carboidrati (circa 70%), fibre grezze (circa 7%), lipidi (circa 4%). Più ricco in sali minerali di molti altri cereali, in particolare di magnesio (oltre a fosforo, ferro, silicio), contiene inoltre vitamine, in particolare del gruppo B, lecitina e colina.

Integrazione di magnesio. Il magnesio è un elemento minerale essenziale, coinvolto in molte reazioni enzimatiche come cofattore dell'adenosina trifosfatasi (ATPasi). La sua importanza è critica nei processi metabolici endoergonici, nella sintesi proteica e della fosforilazione anaerobica. Il fabbisogno giornaliero di magnesio è di 6 mg/kg/die: poiché gli alimenti più ricchi di magnesio (fagioli, mandorle, banane e cacao) sono relativamente poco impiegati nella nostra dieta, l'apporto dietetico dello ione può non essere sempre sufficiente⁶⁶⁰. La causa più frequente di ipomagnesemia è una eccessiva sudorazione, p.e. come conseguenza di un lavoro fisico prolungato in condizioni atmosferiche sfavorevoli (caldo, elevata umidità, etc.); oppure può essere il risultato di disturbi gastrintestinali o di malattie renali. Una deplezione di magnesio è osservata frequentemente nei pazienti con diabete mellito; nel 15% delle donne in gravidanza⁶⁶¹; nell'anziano⁶⁶²; nel bambino⁶⁶³ e nel neonato⁶⁶⁴.

⁶⁶⁰ "In developed countries, the recommended dietary amounts of magnesium have been set at 6 mg/kg day..." (Durlach J. CHU Cochin - Port Royal, Paris, France. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. Magnes Res 1989; 2: 195-203).

⁶⁶¹ Spatling L. Universitats-Frauenklinik Bochum, Marienhospital Herne, BRD. Magnesium in obstetrics and gynecology. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 1993; 33: 85-91.

⁶⁶² Costello RB, Moser-Veillon PB. Department of Human Nutrition and Food Systems, University of Maryland, College Park. A review of magnesium intake in the elderly. A cause for concern? Magnes Res 1992; 5: 61-7 .

⁶⁶³ Calvani M. Magnesium and hypomagnesemia in childhood. Recenti Prog Med 1989; 80: 338-43.

⁶⁶⁴ Spatling L, Disch G, Classen HG. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bochum, Marienhospital Herne, Federal Republic of Germany. Magnesium in pregnant women and the newborn.

Vitamine del gruppo B. Il principale uso del complesso vitaminico B è ovviamente rappresentato dalla terapia sostitutiva nelle condizioni di carenza vitaminica, che possono verificarsi a causa di una dieta squilibrata quali- e quantitativamente in ogni fase della vita, ma particolarmente nell'anziano⁶⁶⁵, nel bambino⁶⁶⁶ e nelle donne in gravidanza ed allattamento⁶⁶⁷.

E' da notare infine, come curiosità, che le vitamine B hanno attività analgesica⁶⁶⁸ e potenziano l'attività di farmaci antiinfiammatori non steroidei somministrati contemporaneamente⁶⁶⁹.

Magnes Res 1989; 2: 271-80.

⁶⁶⁵ "The oral manifestations of vitamin deficiencies are often the first indications of malnutrition. **This is especially true among the elderly, whose more frequent physical and/or psychological disorders may prevent them from eating a balanced diet.** The following is a guide to the dentist, who is often the first health professional to recognize nutritional deficiencies in this age group" (*Konis AB. Vitamin deficiency in the elderly. NY State Dent J 1991; 57: 40-3*).

⁶⁶⁶ *Sanders TA. Department of Nutrition and Dietetics, King's College London, United Kingdom. Vegetarian diets and children. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 955-65.*

⁶⁶⁷ *Pongpaew P, Saowakontha S, Schelp FP, Rojsathaporn K, Phonrat B, Vudhivai N, Supawan V, Intarakhao C, Mahaweeravat U, Lumbiganon P, et al. Department of Tropical Nutrition and Food Science, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand. Vitamin B1, B2 and B6 during the course of pregnancy of rural and urban women in northeast Thailand. Int J Vitam Nutr Res 1995; 65: 111-6.*

⁶⁶⁸ *Leuschner J. LPT-Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Hamburg, Fed. Rep. of Germany. Antinociceptive properties of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin following repeated oral administration to mice. Arzneimittelforschung 1992; 42: 114-5.*

⁶⁶⁹ *Bartoszyk GD, Wild A. E. Merck, Department of Pharmacology, Darmstadt, F.R.G.B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test. Neurosci Lett 1989; 101: 95-100.*

MIRTILLO

NOME BOTANICO:

Vaccinium myrtillus L. (Ericaceae)

PARTI USATE:

Bacche.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Pigmenti antocianici (delfnidolo, cianidolo, malvidolo, petunidolo). Flavonoidi. Acidi organici. Vitamina C. Tannini. Pectine.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività regolatrice del microcircolo ed antiessudativa. Azione protettiva della retina.

IMPIEGO CLINICO:

Affaticamento visivo (debole visione notturna, retinopatie, miopia). Insufficienza venosa degli arti inferiori.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 291 mg (titolato allo 0.7% in *antocianine totali espresse come delfnidina cloruro*; metodo di determinazione: spettrofotometrico) corrispondente a 2 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 8 mg/die di *antocianine*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le bacche di *Vaccinium Myrtillus* contengono come componenti principali gli **antociani**, pigmenti colorati di natura glucosidica le cui antocianine sono rappresentate da delphinidina, cianidina, petunidina, peonidina e malvidina, glicosidate con vari zuccheri per un totale di almeno 15 composti diversi. Sono inoltre presenti **tannini catechinici**; **leucoantociani**; **flavonoidi** (quercitina, asperuloside, isoqueracetina); zuccheri; **acidi organici** (succinico, malico, citrico, chinico); pectine; sali minerali; vitamine (principalmente **vitamina C**).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli effetti clinici descritti per il *Vaccinium Myrtillus*:

Attività sul microcircolo. Gli antocianosidi – componenti del fitocomplexo di *Vaccinium myrtillus* – sono composti notoriamente attivi sul microcircolo. Somministrati per via orale, gli antocianosidi regolano la funzionalità del microcircolo e la contrazione ritmica (apertura – chiusura) della muscolatura liscia delle arteriole, che controlla il flusso ematico attraverso i vari distretti circolatori⁶⁷⁰.

L'effetto è sperimentalmente evidente in modelli di ischemia-riperfusione: a seguito di un periodo di ischemia per chiusura dell'arteriola afferente, i leucociti aderiscono alle pareti capillari e, mediante la liberazione locale di citochine e di autacoidi, aumentano la permeabilità capillare e fanno perdere alle arteriole precapillari il controllo ritmico del flusso ematico. Gli effetti sono completamente antagonizzati dalla somministrazione per via orale di antocianosidi⁶⁷¹.

Funzionalità della retina ed acutezza visiva. L'uso degli antociani in oculistica deriva dall'osservazione che, durante la Seconda Guerra Mondiale, i piloti della RAF che

⁶⁷⁰ “The effects of *Vaccinium Myrtillus* anthocyanosides (VMA)... on arteriolar vasomotion were assessed in cheek pouch microcirculation of anesthetized hamsters and in skeletal muscle microvasculature of unanesthetized hamster skin fold window preparation. VMA induced vasomotion in cheek pouch arterioles and terminal arterioles with higher frequency in smaller vessels. In the skeletal muscle arteriolar networks VMA increased vasomotion frequency and amplitude in all vessel orders. **The results indicate that VMA are effective in promoting and enhancing arteriolar rhythmic diameter changes, that play a role in the redistribution of microvascular blood flow and interstitial fluid formation**” (Colantuoni A, Bertuglia S, Magistretti MJ, Donato L. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy. Effects of *Vaccinium Myrtillus* anthocyanosides on arterial vasomotion. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 905-9).

⁶⁷¹ “The effects of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides (VMA) on ischaemia reperfusion injury were investigated in the hamster cheek pouch microcirculation. Ischaemia was induced by clamping the cheek pouch for 30 min followed by 30 min of reperfusion... VMA were orally administered for 2 and 4 weeks. The number of adhering leukocytes to venular vessel walls, the perfused capillary length, the increase in permeability, the arteriolar diameter changes were determined. Ischaemia and reperfusion were associated with increased number of leukocytes sticking to venules, decreased number of perfused capillaries, and increased permeability. VMA decreased the number of leukocytes sticking to the venular wall and preserved the capillary perfusion; the increase in permeability was significantly reduced after reperfusion. VMA saved the arteriolar tone and induced the appearance of rhythmic diameter changes of arterioles. **These results demonstrate the ability of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides to reduce microvascular impairments due to ischaemia reperfusion injury, with preservation of endothelium, attenuation of leukocyte adhesion and improvement of capillary perfusion**” (Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A. CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on ischaemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. *Pharmacol Res* 1995; 31: 183-7).

consumavano grandi quantità di marmellata di mirtillo sembravano avere una migliore visione notturna.

Le successive ricerche farmacologiche hanno mostrato una serie di attività degli antocianosidi del mirtillo sugli enzimi retinici, sulla velocità di rigenerazione dei pigmenti retinici e sull'acuità visiva (Wichtl, pag. 351-352).

Recenti ricerche cliniche hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del *Vaccinium Myrtillus* e degli antocianosidi in 12 soggetti con retinopatia diabetica. La retinopatia diabetica è essenzialmente caratterizzata da una aumentata formazione di capillari e di tessuto interstiziale: al termine del trattamento, i soggetti hanno mostrato una ridotta sintesi di collagene nella retina e un miglioramento del quadro clinico⁶⁷².

Insufficienza venosa cronica. Trova ampia conferma clinica l'uso degli antocianosidi del *Vaccinium Myrtillus* nel trattamento degli edemi (specialmente perimalleolari) dovuti ad una abnorme permeabilità capillare⁶⁷³. La somministrazione del prodotto riattiva il microcircolo locale, migliora il deflusso venoso e facilita la rimozione dei liquidi interstiziali, riducendo l'edema. Gli antociani sono quindi in grado di aumentare la resistenza e diminuire la permeabilità dei microvasi (azione globalmente definita "attività vitaminica P").

Per queste proprietà, il *Vaccinium Myrtillus* può risultare terapeuticamente utile nel trattamento della insufficienza venosa cronica e delle sue complicanze (varici, varicoflebiti, tromboflebiti, edemi perimalleolari e crurali, etc).

Antisettico urinario ed antidiarreico. Secondo il Benigni "il Mirtillo è dotato di un'azione astringente e tonica... Più recentemente è stata sperimentata l'attività antibiotica di estratti acquosi e idroalcolici di Mirtillo su colture in piastra di coli e di stafilococchi... Gli estratti idroalcolici si dimostrarono meno attivi di quelli acquosi e fra questi, si sono dimostrati più attivi quelli ottenuti con estrazione in ambiente acido... Le principali applicazioni terapeutiche del Mirtillo (bacche) si basano tuttora sulla sua azione astringente e antisettica intestinale" (Benigni, pag. 951-957);

Un componente del fitocomplesso di *Vaccinium myrtillus* sembra agire come "antidoto" della adesina⁶⁷⁴, una proteina che consente all'*Escherichia coli* patogeno di aderire alle

⁶⁷² "Diabetic retinopathy can lead to blindness. This is due to an abnormally increased synthesis of connective tissue in order to a) repair leaking capillaries and b) formation of new capillaries. Twelve adult diabetics were treated with anthocyanosides for two months... **Anthocyanosides help to prevent diabetics from injuries caused by malfunction of synthesis-activities throughout normal diabetic medical treatment**" (Boniface R, Robert AM. Labor für Bindegewebsbiochemie, Medizinische Fakultät, Universität Paris, Val de Marne. Effect of anthocyanins on human connective tissue metabolism in the human. Klin Monatsbl Augenheilkd 1996; 209: 368-72).

⁶⁷³ "Edema due to increased capillary permeability (ICP) may be diffuse or localized... Fluid retention (subcutaneous edema and diffused swelling) is predominant in lower limbs; it is worsened by orthostatism and warmth and alleviated by decubitus and cold, with important weight variations between morning and evening... This abnormality is present in several diseases. Idiopathic orthostatic edema (IOE) is frequent and often unrecognized, occurring mainly in women, often associated with luteal insufficiency. Iatrogenic complications (diuretic and laxative abuses) are frequently superimposed. **ICP may be corrected by vitamins P (rutin, anthocyanosides, diosmin, Ginkgo biloba extracts...).** Vit "P" and Ginkgo biloba extracts were able to partially improve CP and the clinical troubles" (Lagru G, Behar A, Maurel A. Service de Nephrologie (Association Claude Bernard, INSERM U 139), Hopital Henri-Mondor, Creteil. Edematous syndromes caused by capillary hyperpermeability. Diffuse angioedema. J Mal Vasc 1989; 14: 231-5).

⁶⁷⁴ Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Department of Human Microbiology, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israel. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. Adv Exp Med Biol 1996; 408: 179-83.

cellule della mucosa intestinale e determinare un processo infettivo⁶⁷⁵. E' possibile che il *Vaccinium myrtillus* eserciti una attività antidiarreica con questo meccanismo.

Per gli stessi motivi, il *Vaccinium Myrtillus* è utilizzato nel trattamento delle cistiti e delle cistopieliti recidivanti. Prevenendo l'adesione dell'*Escherichia coli* alla parete delle vie urinarie, il *Vaccinium Myrtillus* rimuove il più frequente responsabile di infezione, specialmente nella donna, e contribuisce al miglioramento del quadro clinico.

Attività antiossidante ed antimutagena. Analogamente ad altri fitocomplessi, anche per il *Vaccinium myrtillus* è descritta una attività antiossidante⁶⁷⁶, antimutagena⁶⁷⁷ e preventiva della formazione di tumori sperimentali e spontanei⁶⁷⁸.

⁶⁷⁵ "Enteropathogenic Escherichia coli (EPEC), first described in the 1940's and 1950's, remain an important cause of severe infantile diarrhoea in many parts of the developing world... **Following initial mucosal attachment, EPEC secrete 'signalling' proteins and express a surface adhesin, intimin, to produce 'attaching & effacing' lesions in the enterocyte brush border membrane characterised by localised destruction of brush border microvilli**, intimate bacterial adhesion and cytoskeletal reorganisation and accretion beneath attached bacteria. The pathophysiology of EPEC diarrhoea is also complex and probably results from a combination of epithelial cell responses including both electrolyte secretion and structural damage" (Knutton S. Institute of Child Health, University of Birmingham, UK. *Cellular responses to enteropathogenic Escherichia coli infection*. Biosci Rep 1995; 15: 469-79).

⁶⁷⁶ Costantino L, Albasi A, Rastelli G, Benvenuti S. Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena, Italy. Activity of polyphenolic crude extracts as scavengers of superoxide radicals and inhibitors of xanthine oxidase. *Planta Med* 1992; 58: 342-4.

⁶⁷⁷ Edenharder R, Kurz P, John K, Burgard S, Seeger K. Institute of Hygiene, University of Mainz, Germany. In vitro effect of vegetable and fruit juices on the mutagenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline and 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 443-59.

⁶⁷⁸ Tanaka T, Kojima T, Kawamori T, Mori H. First Department of Pathology, Gifu University School of Medicine, Japan. Chemoprevention of digestive organs carcinogenesis by natural product protocatechuic acid. *Cancer* 1995, 75: 1433-9.

OLIO DI PESCE

MATERIA PRIMA:

Olio estratto da salmone, pesce azzurro, tonno e sardine.

COMPONENTI PRINCIPALI:

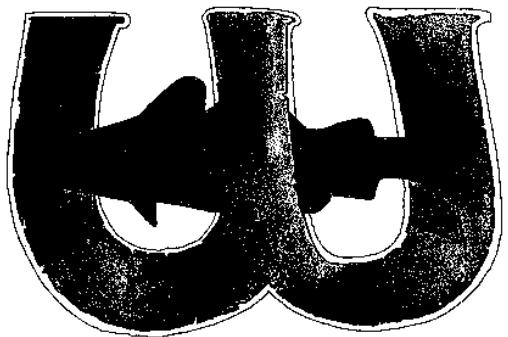
Acidi grassi poliinsaturi della serie ω -3:
EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA
(acido docosaecanoico).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ipolipemizzante ed emoreologica.

IMPIEGO CLINICO:

Dislipidemie. Prevenzione delle patologie cardiovascolari.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato al 30.7% in *acidi grassi poliinsaturi ω -3 (EPA + DHA)*; metodo di determinazione: gascromatografico) corrispondente a 120 mg di principi attivi;

4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 480 mg/die di *acidi grassi poliinsaturi ω -3*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E PARTICOLARI PRECAUZIONI D'USO:.

Per la sua attività antiaggregante piastrinica l'olio di pesce può determinare in soggetti in trattamento con farmaci attivi sul sistema emocoagulativo, un prolungamento del tempo di coagulazione.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

L'olio di pesce contiene acidi grassi poliinsaturi (PUFA): in particolare gli acidi grassi contenuti sono quelli della serie ω-3, dotati di importanti attività biologiche. I due acidi grassi più rappresentati sono l'**acido eicosapentaenoico** (C20:5, n-3) (**EPA**) e l'**acido docosaeisoenoico** (C22:6, n-3) (**DHA**).

L'interesse per i PUFA si origina intorno agli anni '70 dall'osservazione che alcuni gruppi etnici Eskimesi presentavano una bassa incidenza di mortalità per cardiopatia ischemica a dispetto di una dieta ricca di lipidi.

La protezione nei confronti della cardiopatia ischemica non era genetica, ma derivava dalla peculiarità della dieta di queste popolazioni, consistente in un uso quasi esclusivo di lipidi di origine marina, ricchi in EPA e DHA.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici dell'olio di pesce sono legati alla presenza di PUFA ω-3 :

Attività ipolipemizzante. Gli acidi grassi insaturi ω-3 agiscono come ipolipemizzanti⁶⁷⁹, e risultano particolarmente efficaci nelle dislipidemie miste di tipo IIb e V con aumento contemporaneo del colesterolo e dei trigliceridi.

Secondo alcuni AA gli acidi grassi ω-3 agiscono riducendo la sintesi epatica delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL)⁶⁸⁰ e, secondo altri, accellerandone anche il metabolismo⁶⁸¹; questa ipotesi sembra confermata dall'osservazione che, mentre l'effetto sulle VLDL compare abbastanza rapidamente, gli effetti sulle lipoproteine a bassa densità (LDL) – che protrebbero essere una conseguenza del primo - diventano evidenti solo dopo qualche settimana di trattamento.

Tuttavia, l'attività degli ω-3 sulle LDL - anche se meno rilevante in termini quantitativi rispetto a quello sulle VLDL - è molto più importante dal punto di vista qualitativo.

⁶⁷⁹ Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, Harris WS, Illingworth DR. Reduction of plasma lipids, lipidoproteins and apoproteins by dietary fish oil in patients with hypertriglyceridemia. *New Eng J Med* 1985; 312: 1210-1216.

⁶⁸⁰ Harris WS, Connor WE, Inkeles SB, Illingworth DR. Dietary ω-3 fatty acids prevent carbohydrate-induced hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33: 1016-1019.

⁶⁸¹ "The highly polyunsaturated fatty acids in fish oils lower the plasma triglyceride concentration. We have studied the effect of a diet rich in fish oil on the rate of production of the triglyceride-transporting very low density lipoprotein (VLDL). Seven subjects, five normal and two with hypertriglyceridemia received up to 30% of daily energy needs from a fish oil preparation that was rich in eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, ω-3 fatty acids with five and six double bonds, respectively... **the fish oil lowered VLDL lipids and B apoprotein concentrations profoundly...** The marked suppression in VLDL apoprotein B and VLDL triglyceride formation was found not to be due to diminished plasma total free fatty acid or plasma eicosapentaenoic flux, calculated during constant infusions of [¹⁴C]eicosapentaenoic and [³H]oleic acid..." (Nestel PJ, Connor WE, Reardon MR, Connor S, Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82-89).

Studi biochimici hanno infatti dimostrato come gli ω -3 prevengano l'ossidazione delle LDL⁶⁸², e come questo effetto si traduca in un rallentamento del processo aterosclerotico. Infatti, mentre le LDL normali sono riconosciute da specifici recettori endoteliali (“recettori LDL”) e metabolizzate all’interno della cellula, le LDL ossidate sfuggono all’identificazione da parte dei recettori LDL e vengono captate da macrofagi presenti nella tunica media vascolare.

Queste cellule, però, sono prive degli enzimi necessari per “demolire” e metabolizzare le LDL ossidate, le quali tendono ad accumularsi dando luogo alla “stria lipidica”, un deposito lipidico che rappresenta il primo stadio della placca aterosclerotica. Le LDL ossidate hanno pertanto un potenziale aterogeno molto superiore alle LDL normali, oltre ad essere citotossiche nei confronti dell’endotelio vascolare e richiamare monociti e macrofagi nella parete arteriosa, contribuendo in maniera significativa alla formazione della placca aterosclerotica^{683,684}. Ne consegue che impedire o rallentare l’ossidazione delle LDL rappresenta un approccio altrettanto – e forse anche più – efficace della riduzione del colesterolo e dei trigliceridi, nella prevenzione della patologia cardiovascolare su base aterosclerotica.

Attività antiaggregante piastrinica. La sintesi di prostaglandine a partire dagli ω -3, con attività parzialmente diverse da quelle sintetizzate dagli acidi grassi saturi, è probabilmente responsabile anche della loro attività antiaggregante piastrinica⁶⁸⁵.

La somministrazione di ω -3 riduce la sensibilità delle piastrine all’aggregazione indotta da collagene, che – vale la pena di ricordare – rappresenta uno degli stimoli all’aggregazione piastrinica ed alla formazione di una occlusione trombotica in presenza di una placca aterosclerotica disepitelizzata.

⁶⁸² “The present study revealed that low density lipoprotein (LDL) obtained from rabbits fed highly purified eicosapentaenoic acid-ethyl ester (EPA-E) (EPA-LDL) was significantly less susceptible to oxidative modification catalyzed by Cu^{2+} as compared to LDL from rabbits fed a normal diet (control LDL). In a comparison of fatty acid composition of LDL, the contents of EPA and docosapentaenoic acid were significantly increased in EPA-LDL as compared to control LDL. The content of arachidonic acid (AA) was the same in both LDL groups. The contents of total cholesterol, free cholesterol, triglyceride and phospholipid in LDL were unchanged by EPA-E ingestion. **These data raise the possibility that EPA may protect LDL from oxidative modification, leading to a reduction of oxidized LDL in atherosclerotic lesions, and that this may be how exert its antiatherosclerotic action**” (Saito H, Chang K-J, Tamura Y, Yoshida S. *Ingestion of eicosapentaenoic acid-ethyl ester renders rabbit LDL less susceptible to Cu^{2+} -catalyzed oxidative modification. Biochem Biophys Res Comm 1991; 175: 61-67).*

⁶⁸³ Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Hertuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Witztum JL. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1372-1376.

⁶⁸⁴ Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 1989; 320: 915-924.

⁶⁸⁵ “Twenty healthy male volunteers were randomly assigned to receive either four 1-g capsules of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ethyl esters or four 1-g capsules of olive oil (as placebo) for a period of 4 months, followed by a 3-month wash-out period... Significant decreases in platelet sensitivity to collagen, serum TxB2 levels, and urinary TxB2 metabolites were also observed following n-3 PUFA treatment. During the first and second month of wash-out, slight differences were observed in changes of various fatty acids among different phospholipid fractions, but after 3 months of wash-out, alterations were no returned to baseline. Thus, both platelet lipids and function are influenced by n-3 PUFA ethyl ester supplementation, and significant alterations are still detectable after 2 months of wash out” (Prisco D, Filippini M, Francalanci I, Paniccia R, Gensini GF, Neri Serneri GG. Effect of n-3 fatty acid ethyl ester supplementation on fatty acid composition of the single platelet phospholipids and on platelet functions. *Metabolism* 1995; 44: 562-569).

In tali condizioni le piastrine circolanti entrano in contatto con le strutture sottoendoteliali, dove è presente anche il collagene, aderiscono alla parete arteriosa e cominciano ad aggregarsi, dando luogo alla formazione di un trombo.

Attività antiaritmica. Gli sviluppi più interessanti ed inaspettati della ricerca sugli ω-3, sono degli ultimi anni.

Già nel 1994, è stato osservato come il trattamento di pazienti infartuati con acido α-linolenico (“dieta mediterranea”) per 27 mesi, riduceva del 60% la mortalità totale, e dell’81% la mortalità per malattie cardiovascolari. Inoltre, l’incidenza di morti cardiache improvvise – quasi sempre dovute ad una tachiaritmia ventricolare maligna – era ridotta del 100%⁶⁸⁶.

Successive ricerche farmacologiche hanno dimostrato come gli ω-3 abbiano una attività antiaritmica, mediata da una interazione specifica con i canali di membrana per il sodio⁶⁸⁷. La conferma clinica dell’attività degli ω-3 è venuta da una sperimentazione in soggetti con elevata incidenza di extrasistoli ventricolari, sottoposti a registrazione ECGrifica⁶⁸⁸. Il trattamento con olio di pesce per 16 settimane ha determinato nell’84% dei pazienti una riduzione del numero di extrasistoli superiore al 70%; riduzioni meno marcate, ma statisticamente significative, sono state osservate anche nel rimanente 16% dei pazienti. Nessun effetto è stato osservato nei pazienti trattati con placebo.

Attività antiipertensiva. Alcuni AA hanno osservato come la somministrazione di olio di pesce per 4 settimane in pazienti con ipertensione essenziale, determinasse una riduzione significativa sia delle pressione sistolica sia, e soprattutto, della pressione diastolica. L’effetto ipotensivo non era osservato con olii vegetali ricchi di ω-6 (olio di cocco, cartamo, oliva, etc).

⁶⁸⁶ De Logeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean α-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 143: 1454-1459.

⁶⁸⁷ “One dietary study was a prospective, randomized, single-blind, secondary prevention trial that compared the effect of a “Mediterranean α-linolenic acid-rich diet to the usual post-infarct prudent diet.

The subjects on the more fat-restricted experimental diet receiving the α-linolenic (C:18n3) showed a remarkable reduction in mortality, including prevention of sudden death... In conclusion, it is evident that an important regulation of cardiac function exists that is affected by these PUFAs, is subject to simple dietary choices, and has largely escaped the attention of investigators and cardiologists.

These PUFAa have always been an essential component of human diets and may potentially provide a simple and safe protection from ischemia-induced and possibly other serious cardiac arrhythmias. **With some 250.000 individuals in the United States alone dying annually within an hour of their heart attacks, these PUFAs may provide significant public health benefit”** (Kang JX, Leaf A. Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02129, USA. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids. Recent studies. *Circulation* 1996; 94: 1774-1780).

⁶⁸⁸ “The design of the study was prospective, double-blind and placebo-controlled... **The results from this study indicate that dietary supplementation with a moderate dose of fish oil has antiarrhythmic effects, leading to a reduction in ventricular premature complex (VPC) in nearly half of the treated patients with frequent arrhythmias.**

Sunflower seed oil, which was chosen as placebo treatment, was much less effective, and the changes in VPCs observed over the 16-week period in this group probably reflect spontaneous variability of ventricular arrhythmias and regression to the mean” (Sellmayer A, Witgall H, Lorenz RL, Weber PC. Institute for Prophylaxis and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, University of Munich, Munich, Germany. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Amer J Cardiol* 1995; 76: 974-977).

L'effetto ipotensivo dei PUFA ω-3 – che può risultare utile in soggetti ipertesi – è secondo gli AA da riferire alla sintesi di prostaglandine ad azione vasodilatatoria a partire dagli acidi grassi della serie ω-3⁶⁸⁹.

⁶⁸⁹ “Both n-3 and n-6 polyunsaturated fats have been suggested to lower blood pressure, an effect ascribed to altered biosynthesis of eicosanoids. To test these hypotheses, we studied blood pressure and eicosanoid production during supplementation of dietary fat for four weeks in 32 men with mild essential hypertension. Supplementation was preceded and followed by four-week run-in and recovery periods. Groups of eight subjects received either 10 ml or 50 ml of fish oil (3 or 15 g of n-3 fatty acids) daily, 50 ml of safflower oil (39 g of n-6 fatty acids) or 50 ml of a mixture of oils that approximated the types of fat present in the American diet. The biosynthesis of eicosanoids was assessed by the measurement of urinary metabolites. Blood pressure decreased in the men who received the high dose of fish oil (systolic pressure by a mean of 6.5 mmHg ($p<0.03$) and diastolic pressure by 4.4 mmHg ($p<0.015$), but not in the other groups. Although the formation of vasodilatory prostacyclins (prostaglandins I₂ and I₃) increased initially, this increase was not maintained as blood pressure fell. The level of thromboxane A₂ metabolites fell; metabolites of thromboxane A₂ were detected in the groups receiving fish oil. The formation of prostaglandin E2 increased during supplementation with safflower oil and tended to decrease with fish oil; no prostaglandin E3 metabolite was detected. **Our data indicate that high doses of fish oil can reduce blood pressure in men with essential hypertension.** However, the clinical usefulness and safety of fish oil in the treatment of hypertension will require further study” (Knapp HR, Fitzgerald GA. Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University, Nashville, TN 37232, USA. *The antihypertensive effects of fish oil. New England Journal of Medicine* 1989; 320: 187-193).

ORTICA

NOME BOTANICO:

Urtica dioica L. (Urticaceae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Sali minerali (silicati, sali di calcio e potassio). Acidi organici. Amine. Flavonoidi. Cumarine. Altri (steroli, triterpeni, lignani, tannini).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività remineralizzante. Attività diuretica e depurativa. Attività antireumatica.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di sali minerali. Artrite reumatoide e reumatismi articolari (iperuricemia e gotta).

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg; 4 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento: si consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in questi casi con prudenza.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Nelle foglie di *Urtica dioica* sono presenti elevate concentrazioni di **sali minerali**, in particolare **potassio** (21 mg/g), **calcio** (49 mg/g), **magnesio** (4,8 mg/g), **silicati**. Sono inoltre presenti **acidi organici** (acido carbonico, acido formico, acido silicico, acido citrico, acido fumarico); **proteine** (23-24% della pianta secca); aminoacidi liberi; **ammime** (acetilcolina⁶⁹⁰, istamina, serotonina, *etc*); **flavonoidi** (glycosidi della querbetina, del kempferolo e dell'isoramnetina); cumarine (scopoletina); β-sitosterolo, β-sitosterolo-glycoside e derivati stearilici; lignani; clorofille (clorofilla A e B) e loro prodotti di degradazione; carotenoidi (tra cui β-carotene e xantofilla); vitamine (tra le quali, la vitamina C, le vitamine del gruppo B, la vitamina K); tannini (Benigni, 1963; pag. 1056-1063); lipidi⁶⁹¹.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed impieghi clinici descritti per le foglie di *Urtica dioica* sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* le foglie di Ortica sono usate in somministrazione orale per la loro attività “emopoietica” nei soggetti anemici, e come antiinfiammatorio nelle malattie reumatiche (artrite reumatoide, reumatismi articolari e muscolari, *etc*). L’attività antiinfiammatoria ed analgesica della *Urtica dioica* nell’artrite reumatoide e nei reumatismi articolari trova conferma nella medicina popolare di altri Paesi⁶⁹².

L’Ortica è anche utilizzata nella cura del cuoio capelluto e dei capelli, contro la forfora ed i capelli grassi” (Wichtl, 1993; pag. 505-507).

Integrazione di minerali. Per il suo elevato contenuto in sali minerali, l’Ortica risulta utile come integratore naturale di oligoelementi diversi.

Il potassio può risultare carente in soggetti sottoposti a profuse sudorazioni, dopo sforzi fisici intensi e prolungati in condizioni metereologiche sfavorevoli (caldo umido), oppure a seguito di trattamenti farmacologici antiipertensivi (diuretici).

Il calcio può risultare carente in molte diete, ed un supplemento dello ione è particolarmente opportuno nei bambini e nelle donne in menopausa; in queste due situazioni, infatti, l’assorbimento intestinale del calcio può essere ridotto e può portare, rispettivamente, ad una condizione di rachitismo o di osteoporosi.

Infine, il magnesio sta assumendo nella medicina moderna un ruolo sempre più importante. La causa più frequente di ipomagnesemia è una eccessiva sudorazione, p.e.

⁶⁹⁰ “Choline acetyltransferase was demonstrated in nettles (*Urtica dioica*)..” (Smallman BN, Maneckjee A. *The synthesis of acetylcholine by plants*. *Biochem J* 1981; 194: 361-4).

⁶⁹¹ Radunz A. *Localization of the tri- and digalactosyl diglyceride in the thylakoid membrane with serological methods*. *Zeitschrift fur Naturforschung. Section C. Biosciences* 1976; 31: 589-93.

⁶⁹² “Medicinal plants play a major role in the life of Turkish people and of late medicinal plant usage has increased in many countries... The species investigated were *Arctium minus*, *Ecballium elatterium*, *Momordica charantia*, *Plantago major*, ***Urtica dioica***, *Viscum album*, *Salvia triloba*, *Euphorbia rigida*, *Stachys lavandulifolia*, *Acteoside*, *Abies nordmannia*. They are used for **various immune disorders** and are applied either topically or taken orally as a herbal tea” (Basaran AA, Yu TW, Plewa MJ, Anderson D. *Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey. An investigation of some Turkish herbal medicines in Salmonella typhimurium and in the COMET assay in human lymphocytes*. *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis* 1996; 16: 125-38).

come conseguenza di un lavoro fisico prolungato in condizioni atmosferiche sfavorevoli (caldo, elevata umidità, *etc*). L'ipomagnesemia può essere il risultato di disturbi gastrointestinali o di malattie renali che compromettano il riassorbimento tubulare. Più raramente, la carenza dello ione può essere il risultato di una ipomagnesemia idiopatica familiare⁶⁹³. Una deplezione di magnesio⁶⁹⁴ è osservata frequentemente nei pazienti con diabete mellito, nei quali una combinazione di fattori può contribuire alla sua patogenesi; nel 15% delle donne in gravidanza⁶⁹⁵; nell'anziano⁶⁹⁶; nel bambino⁶⁹⁷ e nel neonato⁶⁹⁸.

Attività antireumatica. Nel 1963, il Benigni scriveva di aver “sperimentato clinicamente l’Ortica in soggetti artritici e nella diatesi urica (gotta, reumatismo muscolare e articolare in soggetti artritici, renella, nefrolitiasi) e particolarmente in quei malati con manifestazioni acute e subacute” e riferiva “che in buona parte dei casi trattati, fra i quali alcuni ribelli ad altre cure, si è potuto constatare un netto e relativamente rapido miglioramento, con la sola somministrazione di infuso, di decotto o di tintura di Ortica” (Benigni, 1963; pag. 1056-1063).

L’efficacia terapeutica dell’*Urtica dioica* è stata recentemente (1997) riconfermata in una sperimentazione clinica randomizzata, su 37 pazienti sofferenti di riacutizzazione di artrite reumatoide. Allo scopo di verificare se l’Ortica potenziasse l’attività di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS), i pazienti sono stati trattati con 200 mg di diclofenac oppure con 50 mg di diclofenac ed un estratto di *Urtica dioica*. L’efficacia terapeutica è stata valutata con il dosaggio della proteina reattiva C e dei segni e sintomi di infiammazione (dolore soggettivo, dolore alla pressione, rigidità mattutina, *etc*), ed è risultata sovrapponibile per i due diversi regimi terapeutici⁶⁹⁹.

⁶⁹³ Challa A, Papaefstathiou I, Lapatsanis D, Tsolas O. Child Health Department, Medical School, University of Ioannina, Greece. Primary idiopathic hypomagnesemia in two female siblings. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1075-8.

⁶⁹⁴ “Magnesium is a prominent intracellular cation required for the function of hundreds of enzyme systems. Magnesium depletion is observed frequently in hospitalized patients and is usually secondary to renal or intestinal magnesium loss. **Clinically, magnesium deficiency may present with neuromuscular hyperexcitability, hypocalcemia, hypokalemia, and cardiac arrhythmias...** The diagnosis of magnesium deficiency is usually made by a low-serum magnesium concentration, although the magnesium tolerance test may be more indicative of low magnesium states” (Rude RK. Department of Medicine, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 377-95).

⁶⁹⁵ Spatling L. Universitäts-Frauenklinik Bochum, Marienhospital Herne, BRD. Magnesium in obstetrics and gynecology. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1993; 33: 85-91.

⁶⁹⁶ Costello RB, Moser-Veillon PB. Department of Human Nutrition and Food Systems, University of Maryland, College Park. A review of magnesium intake in the elderly. A cause for concern? *Magnes Res* 1992; 5: 61-7.

⁶⁹⁷ Calvani M. Magnesium and hypomagnesemia in childhood. *Recenti Prog Med* 1989; 80: 338-43.

⁶⁹⁸ Spatling L, Disch G, Classen HG. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Bochum, Marienhospital Herne, Federal Republic of Germany. Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnes Res* 1989; 2: 271-80.

⁶⁹⁹ “Forty individuals suffering from an acute arthritis took part in an open randomized study comparing the effects of 50 mg diclofenac plus stewed Herba *Urticae dioicae* with 200 mg diclofenac. Thirty-seven patients completed the study. Assessment was based on the decrease of the elevated acute phase protein CRP and the clinical signs of acute arthritis (physical impairment, subjective pain and pressure pain (patients assessment) and stiffness (physician assessment)... **In both groups median scores improved by about 70% relative to the initial value... The authors conclude, that stewed Herba *Urticae dioicae* may enhance the NSAID antirheumatic effectiveness**” (Chrubasik S, Enderlein W, Bauer R, Grabner W. Evidence for antirheumatic effectiveness of Herba *Urticae dioicae* in acute arthritis: a pilot study. *Phytomedicine* 1997; 4: 105-108).

I risultati dello studio dimostrano pertanto che l'*Urtica dioica* è capace di potenziare l'effetto analgesico ed antiinfiammatorio del diclofenac nel trattamento dell'artrite reumatoide e delle malattie reumatiche, e suggeriscono come l'uso dell'Ortica possa consentire una riduzione delle posologie dei FANS a tutto vantaggio della tollerabilità e della "compliance" del paziente.

Alcune indicazioni sul meccanismo di azione della *Urtica dioica* nelle malattie reumatiche provengono da una serie di sperimentazioni nel volontario sano, trattato per 21 giorni con due somministrazioni giornaliere di un estratto di foglie di Ortica (IDS/21). In questi soggetti è stata osservata una ridotta produzione di TNF- α ed interleuchina-1 β (IL-1 β), con un effetto che si correlava direttamente con la posologia del fitocomplexo⁷⁰⁰. E' probabile che uno o più componenti dell'Ortica siano capaci di modulare la sintesi e la liberazione di composti che hanno un ruolo rilevante nel controllo della reattività immunitaria e dei processi infiammatori.

In uno studio farmacologico *in vitro*, un estratto di *Urtica dioica* (IDS 23) e l'acido caffeoico malico – un acido fenolico ritenuto da alcuni AA il principio attivo dell'estratto – hanno mostrato una significativa inibizione della produzione di leucotriene B₄ e prostaglandine. In entrambi i casi, l'acido è risultato più attivo dell'estratto, con una IC₅₀ sulla cicloossigenasi, rispettivamente, di 38 e 92 µg/ml. L'analisi della quantità dell'acido fenolico presente nell'estratto dimostra però che esso non è l'unico principio ad attività antireumatica presente⁷⁰¹. Agli effetti del fitocomplexo potrebbe poi contribuire anche una proteina ad elevato potere antigenico, l'agglutinina della *Urtica dioica* (UDA)⁷⁰², in grado di stimolare fortemente la produzione di linfociti T⁷⁰³.

⁷⁰⁰ "Twenty healthy volunteers ingested for 21 days 2 capsules b.i.d. of an IDS 23/1 containing nettle leaf extract (IDS 23/1). Before and after 7 and 21 days the basal and the lipopolysaccharide (LPS) stimulated tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) concentrations were measured ... After 7 and 21 days ingestion ex vivo a decrease of LPS stimulated TNF- α release of 14.6 and 24.0%, respectively, was observed. IL-1 β was reduced for 19.2 and 39.3%... Using the highest tested IDS 23/1 concentration the inhibition reached 50.5 (day 0) to 79.5% (day 21) for TNF- α and 90.0 (day 0) to 99.2% (day 21) for IL-1 β , respectively" (Teucher T, Obertreis B, Rutkowski T, Schmitz H, Strathmann AG & Co., Hamburg. Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract. *Arzneimittel-Forschung* 1996, 46: 906-10).

⁷⁰¹ "Urtica dioica extract is a traditional used adjuvant therapeutic in rheumatoid arthritis. The antiphlogistic effects of the urtica dioica folia extract IDS 23 (Extractum Urticæ dioicæ foliorum) and the main phenolic ingredient caffeoic malic acid were tested concerning the inhibitory potential on biosynthesis of arachidonic acid metabolites *in vitro*... Concerning the 5-lipoxygenase products IDS 23 showed a partial inhibitory effect. The isolated phenolic acid inhibited the synthesis of the leukotriene B₄ in a concentration dependent manner. The concentration for halfmaximal inhibition (IC₅₀) was 83 µg/ml in the used assay. IDS 23 showed a strong concentration dependent inhibition of the synthesis of cyclooxygenase derived reactions. The IC₅₀ were 92 µg/ml for IDS 23 and 38 µg for the caffeoic malic acid. Calculating the content in IDS 23 the caffeoic malic acid is a possible but not the only active ingredient of the plant extract in the tested assay systems. It is demonstrated that the phenolic component showed a different enzymatic target compared with IDS 23. The antiphlogistic effects observed *in vitro* may give an explanation for the pharmacological and clinical effects of IDS 23 in therapy of rheumatoid diseases" (Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H, Strathmann AG, Hamburg. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeoic malic acid. *Arzneimittel-Forschung* 1996; 46: 52-6).

⁷⁰² Delcourt M, Peumans WJ, Wagner MC, Truffa-Bachi P. Unite d'Immunophysiologie Moléculaire, Département d'Immunologie, Institut Pasteur, Paris, France. V β -specific deletion of mature thymocytes induced by the plant superantigen *Urtica dioica* agglutinin. *Cell Immunol* 1996, 168: 158-64.

⁷⁰³ Galelli A, Delcourt M, Wagner M C, Peumans W, Truffa-Bachi P. Institut Pasteur, Département d'Immunologie, Paris, France. Selective expansion followed by profound deletion of mature V β 8.3+ T cells *in vivo* after exposure to the superantigenic lectin *Urtica dioica* agglutinin. *J Immunol* 1995, 154: 2600-11.

E' probabile che un approfondimento della composizione e degli effetti della *Urtica dioica* sui meccanismi immunitari possa aprire la strada all'uso del fitocomplexo in patologie nelle quali una alterata reattività immunitaria ha un ruolo preminente. E' stato dimostrato sperimentalmente, p.e., che la UDA previene lo sviluppo del *lupus eritematosus* e della nefrite lupica nell'animale da laboratorio⁷⁰⁴.

Attività diuretica, antigottosa e disinettante urinaria. Secondo il Wichtl (1993; pag. 505-507), le parti aeree di *Urtica dioica* mostrano una azione diuretica associata ad una elevata escrezione di cloruri e di urea. Il Benigni (1963; pag. 1056-1063) classificava l'Ortica fra le "droghe contenenti gli acidi glicolici e glicerico i quali esplicherebbero un'azione epatorenale, atta a determinare un aumento della diuresi con una maggior escrezione dei cloruri e dell'urea". Ancora, "l'azione di questi diuretici si traduce in modificazioni epatiche che influenzano fra le altre funzioni, l'ureogenesi, e si ripercuote sulla diuresi che si trova già modificata per un'azione renale" (Benigni, 1963; pag. 1056-1063).

L'attività diuretica della *Urtica dioica*, insieme alla già descritta attività antireumatica, ne fa un prodotto particolarmente adatto nell'ipeuricemia e nei reumatismi gottosi. La medicina popolare di altre civiltà utilizza l'attività diuretica della *Urtica dioica* anche nell'ipertensione⁷⁰⁵. Inoltre, l'*Urtica dioica* trova impiego anche come blando disinettante urinario, sotto forma di infuso, per prevenire le infezioni delle ultime vie urinarie in pazienti sottoposti ad adenectomia prostatica⁷⁰⁶.

Altre attività. In considerazione degli effetti della *Urtica dioica* sulle funzioni immunitarie, alcuni AA hanno studiato il fitocomplexo nel trattamento delle ipersensibilità acute. In una sperimentazione clinica in doppio cieco, controllata con placebo, la *Urtica dioica* è risultata efficace nel ridurre la frequenza di riniti e la gravità della sintomatologia in 69 pazienti con rinite allergica. E' probabile che all'efficacia della pianta in questa forma di disreattività immunitaria contribuiscano molti degli effetti precedentemente descritti⁷⁰⁷.

⁷⁰⁴ "The V β 8.3-specific superantigenic lectin *Urtica dioica* agglutinin (UDA) was used to delete the V β 8.3+ T cells in MRL lpr/lpr mice. In contrast to the systemic lupus erythematosus-like pathology which progresses with age in the phosphate-buffered saline-injected MRL lpr/lpr controls, **UDA-treated animals did not develop overt clinical signs of lupus and nephritis**. The pathogenic T cell clones thus reside within the V β 8.3+ T cell population, which includes an expanded T cell clone described previously. Finally, UDA alters the production of autoantibodies in a sex-dependent manner" (Musette P, Galelli A, Chabre H, Callard P, Peumans W, Truffa-Bachi P, Kourilsky P, Gachelin G. *Unite de Biologie Moleculaire du Gène, unite INSERM U277, Institut Pasteur, Paris, France. *Urtica dioica* agglutinin, a V β 8.3-specific superantigen, prevents the development of the systemic lupus erythematosus-like pathology of MRL lpr/lpr mice*. Eur J Immunol 1996; 26: 1707-11).

⁷⁰⁵ Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. Department of Biology, University Mohamed the First, Faculty of Sciences, Oujda, Morocco. *Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco*. Journal of Ethnopharmacology 1997; 58: 45-54.

⁷⁰⁶ "For continuous irrigation of the bladder after prostatic adenomectomy herb infusion (*Urtica dioica* L. 12-15 g/l... was dripped through a thin suprapubic and urethral drainages. **Such phytoperpfusion of the urinary bladder used in 22 patients reduced postoperative blood loss, bacteriuria, prevented hemorrhagic and purulent inflammation following adenomectomy**. Side systemic effects were not reported" (Davidov MI, Gorunov VG, Kubrikov PG. *Phytoperpfusion of the bladder after adenomectomy*. Urologia i Nefrologia 1995; 5: 19-20).

⁷⁰⁷ "Ninety-eight individuals took part in a double-blind randomized study comparing the effects of a freeze-dried preparation of *Urtica dioica* (stinging nettles) with placebo on allergic rhinitis. Sixty-nine individuals completed the study. Assessment was based on daily symptom diaries, and global response recorded at the follow-up visit after one week of therapy. ***Urtica dioica* was rated higher than placebo in the global assessments**".

Secondo alcuni AA l'*Urtica dioica* esplica una attività astringente ed è perciò impiegata, sotto forma di infuso o decotto, nelle enteriti acute e diarree catarrali; questa proprietà è secondo gli stessi AA attribuita all'acido tannico contenuto nelle foglie (Riva, 1995, pag. 66).

L'*Urtica dioica* esercita inoltre una buona attività emostatica dovuta alla presenza nella droga di vitamina K e C, ed è consigliata da alcuni come rimedio antiemorragico nelle epistassi e nelle metrorragie.

Infine alcuni AA hanno trovato che “l’Ortica è dotata di una azione ipoglicemizzante, affermazione successivamente confermata da Marx e Adler, i quali hanno sperimentato l’azione di un estratto acquoso di Ortica sull’iperglycemia adrenalinica e alimentare prodotta nel coniglio. L’estratto somministrato *per os* determinerebbe un effetto ipoglicemizzante ma contenuto entro limiti molto ridotti” (Benigni, 1963; pag. 1056-1063). L’osservazione – peraltro controversa – non trova conferma nella letteratura più recente, e secondo alcuni AA le foglie di Ortica avrebbero addirittura un effetto opposto^{708,709}.

Tollerabilità. Da studi tossicologici su animali l’Ortica risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l’allattamento; tuttavia alcuni AA. riferiscono una possibile azione sulla muscolatura uterina⁷¹⁰, per cui è opportuno in queste condizioni utilizzare il prodotto con prudenza.

Comparing the diary data *Urtica dioica* was rated only slightly higher” (Mittman P. National College of Naturopathic Medicine, Portland, Oregon 97216. Randomized, double-blind study of freeze-dried *Urtica dioica* in the treatment of allergic rhinitis. *Planta Medica* 1990; 56: 44-7).

⁷⁰⁸ “Twelve plants used for the traditional treatment of diabetes mellitus in northern Europe were studied using normal and streptozotocin diabetic mice to evaluate effects on glucose homeostasis. The plants were administered in the diet (6.25% by weight) and/or as decoctions or infusions in place of drinking water, to coincide with the traditional method of preparation. Treatment for 28 days with preparations of nettle (*Urtica dioica*)... did not affect the parameters of glucose homeostasis examined in normal mice (basal plasma glucose and insulin, glucose tolerance, insulin-induced hypoglycaemia and glycated haemoglobin). After administration of streptozotocin (200 mg/kg) nettle aggravated the diabetic condition” (Swanson-Flatt SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ. Department of Biochemistry, University of Surrey, Guildford, UK. Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Research* 1989; 10: 69-73).

⁷⁰⁹ “The objective of this work is to investigate the hypoglycemic effect of 12 "antidiabetic" plants used in Mexico... ***Urtica dioica increased glycemia slightly***” (Roman Ramos R, Alarcon-Aguilar F, Lara-Lemus A, Flores-Saenz JL. Health Sciences Department, Biological and Health Sciences Division, Metropolitan Autonomous University, Iztapalapa Campus, Mexico City. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. *Arch Med Res* 1992; 23: 59-64).

⁷¹⁰ “Potential value of plants as source of new antifertility agents I.”. *Farnsworth NR., J Pharm Sci*, 1975; 64: 535-98.

PAPPA REALE

CARATTERISTICHE:

La *Pappa Reale* è prodotta dalle giovani api operaie per nutrire tutte le larve dell'alveare nei primi 3 giorni di vita e l'ape regina per tutta la sua esistenza.

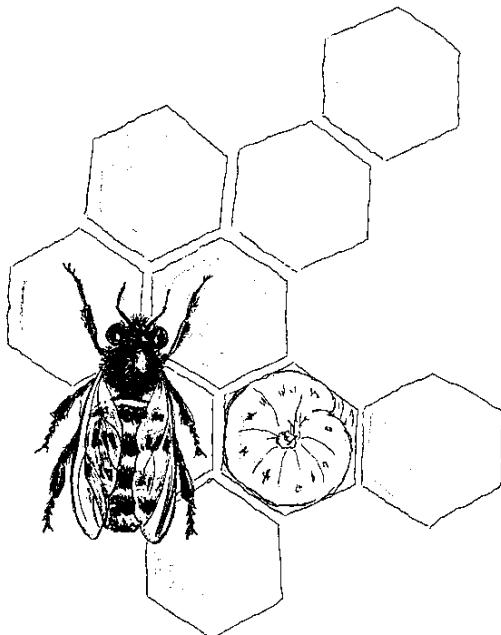
TIPI DI PAPPA REALE:

La Pappa Reale può essere consumata *fresca* o *liofilizzata*.

Il processo di liofilizzazione permette la conservazione del prodotto anche per lunghi periodi a temperatura ambiente, lasciandone inalterata la composizione e quindi l'attività biologica.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Aumenta la vitalità e lo stato di benessere psicofisico dell'organismo. Migliora il tono dell'umore e diminuisce l'emotività. Regolarizza l'appetito.



IMPIEGO CLINICO:

Astenia psicofisica. Tonico per bambini, studenti, sportivi, convalescenti, anziani, donne in gravidanza ed allattamento. Bambini gracili e di salute cagionevole. Soggetti con disturbi dell'appetito.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

LIOFILIZZATO: opercolo da 80 mg (titolato al 2.75% in *acido 10-idrossidecanoico*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 2.2 mg di acido 10-idrossidecanoico; 2 opercoli al dì, pari ad una posologia di 4.4 mg/die di *acido 10-idrossidecanoico*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI DI USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE:

La composizione della *Pappa reale* fresca e liofilizzata, ripartita nelle principali classi di principi nutritivi ed espressa in percentuale sul peso secco, viene riportata nella Tabella seguente:

	Pappa Reale fresca	Pappa Reale liofilizzata
Acqua	60 – 68%	< 6%
Proteine	37 – 42%	35- 42%
Lipidi	8 – 12%	8 – 12%
Zuccheri totali	33 – 45%	35 – 48%

Le proteine della *Pappa reale* sono caratterizzate da un valore biologico molto alto, con un indice compreso fra 74.4 e 83.1, e da una significativa presenza di aminoacidi essenziali, quali metionina, isoleucina, fenilalanina, taurina, triptofano e lisina. In misura minore, sono inoltre presenti acido aspartico, acido glutammico e prolina.

Gli acidi grassi presenti nella *Pappa reale* sono sia di tipo lineare, saturi ed insaturi, monocarbossilici e dicarbossilici, sia ramificati. Il 63% del totale degli acidi grassi è rappresentato da acidi monocarbossilici a C8 e C10, fra i quali predominano l'**acido 10-idrossi-trans-decenoico (10-HDA)** e l'acido 10-idrossi-decanoico⁷¹¹. Tra gli acidi grassi a lunga catena sono presenti il palmitico e l'ottadecenoico, oltre a piccole quantità di acidi stearico, miristico e ottadecadienoico.

Nella *Pappa reale* sono pressoché assenti le vitamine liposolubili (A, D, E e K) e l'acido ascorbico. Al contrario, la *Pappa reale* è invece una buona fonte di **vitamine del gruppo B** e, in particolare, di **acido pantotenico** (vitamina B₅).

Sono inoltre contenuti numerosi altri componenti, genericamente definiti **“componenti minori”**, presenti nella Pappa Reale in piccole quantità ma in realtà molto importanti ai fini dell'azione globale di questo complesso prodotto dell'alveare (oligoelementi, enzimi, sostanze ad azione ormonale, nucleotidi adenilici, etc.).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed impieghi clinici descritti per la *Pappa reale* sono:

Attività tonica ed antiastenica. La *Pappa reale* costituisce forse il tonico-ricostituente “più dolce” nell’ambito dei tonici naturali; adatta per bambini, donne in gravidanza ed allattamento, soggetti anziani e fortemente debilitati. Aumenta la vitalità e lo stato di benessere psicofisico dell’organismo, regolarizza il tono dell’umore e l’appetito.

⁷¹¹ “Thirty-nine samples of commercial products containing royal jelly were analyzed by liquid chromatography for their trans-10-hydroxy-2-decenoic acid (10-HDA) content. Most of the samples contained 10-HDA. Samples claimed to be pure royal jelly contained 1.98 to 6.37% 10-HDA (w/w). The 10-HDA content of samples claimed to contain royal jelly as an ingredient ranged from nondetectable to 1.28% (w/w)” (Bloodworth BC, Harn CS, Hock CT, Boon YO. Institute of Science and Forensic Medicine, Singapore. Liquid chromatographic determination of trans-10-hydroxy-2-decenoic acid content of commercial products containing royal jelly. *Journal of AOAC International* 1995; 78: 1019-23).

Viene utilizzata con ottimi risultati come mezzo terapeutico nelle astenie psico-fisiche, specialmente in corso di malattia o di convalescenza; disturbi colitici; anoressia; dimagrimento e stati di magrezza; ritardi della crescita e deficienza costituzionale dell'organismo, etc.

L'attività tonica della *Pappa reale* non è tanto legata alla quantità di principi nutritivi (proteine, lipidi, zuccheri) somministrati con la dose generalmente utilizzata, quanto alla qualità dei "componenti minori" e dei micronutrienti, quali le vitamine del gruppo B, l'acido pantotenico e, secondo alcuni AA, la taurina. Questo aminoacido, infatti, consentirebbe una migliore utilizzazione delle proteine e dei lipidi assunti con la dieta.

Sono descritte alcune applicazioni della *Pappa reale* in pediatria, nella cura dei bambini prematuri⁷¹² e per ottenere un aumento ponderale in soggetti pediatrici⁷¹³: bambini di età compresa fra i 4 ed i 22 mesi, affetti da disturbi digestivi anche gravi, da iponutrizione, da disordini metabolici e reduci da malattie infettive hanno mostrato un netto beneficio in seguito all'assunzione di *Pappa reale*. Più volte citata in letteratura è del resto l'attività antianoressica.

In certi soggetti è stata vantata una generica riattivazione delle funzioni fisiche e mentali e, in particolare, su soggetti senili si sarebbero ottenuti benefici risultati riassumibili in una ripresa dell'attività fisica ed in un miglioramento dell'attività mentale, in un aumento dell'appetito e del peso.

Secondo alcuni AA, nella *Pappa reale* sarebbe contenuto un principio iperglicemizzante in grado di aumentare la quantità di glucosio nel sangue quando la glicemia è bassa e, al contrario, di ridurla in presenza di una iperglicemia.

Inoltre, l'azione di stimolazione del ricambio è stata messa in relazione con l'aumento del consumo tissutale di ossigeno. L'azione è stata riferita a vari fattori, come le vitamine B1 e B2 e all'acido pantotenico, e probabilmente anche a oligoelementi presenti nella *Pappa reale*, come il ferro ed il rame⁷¹⁴.

Attività antibatterica. La *Pappa reale* è dotata di attività antibatterica nei confronti di diversi microorganismi, quali *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus hemolyticus*, *Enterococcus*, etc), sia *in vivo* sia *in vitro*.

Secondo alcuni AA. l'acido 10-HDA sarebbe il principale responsabile dell'attività antibatterica. Inoltre, nella Pappa reale è stata identificata una proteina – la roialisina – dotata di forte attività inattivante i batteri Gram-positivi e di attività minore nei confronti dei Gram-negativi, fisiologicamente prodotta dalle api per prevenire inquinamenti batterici del prodotto. E' possibile che, se opportunamente conservata, la roialisina possa esercitare una certa azione anche nell'uomo⁷¹⁵.

⁷¹² "Sono riferiti i risultati, definiti soddisfacenti ed incoraggianti, dell'uso della gelatina reale quale integratore dell'alimento in una decina di bambini imaturi" (Malossi C, Grandi F. Istituto Provinciale per l'Infanzia. *Osservazioni sulla gelatina reale nell'alimentazione degli immaturi*).

⁷¹³ "Gli AA riferiscono sui risultati ottenuti nel trattamento con gelatina reale di 10 bambini di età compresa tra i 4 ed i 22 mesi affetti da stati di denutrizione di diversa gravità. Il trattamento protratto con dosi varie giornaliere del prodotto per un periodo di 11-60 giorni ha avuto per conseguenza un elevato e costante aumento della curva ponderale, una normalizzazione dei valori proteinemici e lipoprotidici ed un miglioramento spiccatamente evidente della crasi ematica" (Prosperi P, Ragazzini F, Francalancia L. *Clinica Pediatrica dell'Università di Firenze. Sull'impiego terapeutico della pappa reale delle api negli stati di denutrizione della prima infanzia*).

⁷¹⁴ Belliardo F, Martelli A, Proserpio G. *I prodotti dell'alveare. Aspetti dietetico-alimentari, problematiche farmacotossicologiche, impieghi topico-cosmetici*. Sinerga, Milano, 1987, pag. 31-40.

⁷¹⁵ "A new potent antibacterial protein, for which we propose the name royalisin, was found in royal jelly of the honeybee *Apis mellifera* L... Royalisin is an amphipathic protein, with the C-terminal half of the molecule being rich in charged amino acids, and it showed extensive sequence homology to two other antibacterial proteins,

Attività immunostimolante. La Pappa reale ha mostrato sperimentalmente di esercitare una attività immunomodulante e di stimolare la produzione di anticorpi e la proliferazione di cellule immunocompetenti⁷¹⁶.

Attività ipolipemizzante. Una recente rassegna ha analizzato la letteratura esistente sull'attività ipolipidemizzante della Pappa reale.

Sperimentalmente, la Pappa reale riduce il colesterolo ed i trigliceridi nel ratto e nel coniglio sottoposto ad dieta iperlipidemizzante, e rallenta lo sviluppo della placca aterosclerotica. Nell'uomo, ad una posologia giornaliera compresa fra i 50 ed i 100 mg, la Pappa reale riduce il colesterolo ed i lipidi totali nella misura, rispettivamente, del 14% e del 10%, e normalizza i valori LDL ed HDL ed il rapporto β/α ⁷¹⁷. Alcuni AA sostengono che, in conseguenza del migliorato profilo lipidico a seguito di un trattamento sperimentalale con Pappa reale, anche la coagulabilità ematica possa essere ridotta⁷¹⁸.

Altre attività. E' stata descritta una attività antiinfiammatoria della Pappa reale: in particolare, il prodotto sarebbe capace di stimolare la guarigione di ferite lentoreagenti in animali resi sperimentalmente diabetici⁷¹⁹, e dell'ulcera duodenale nell'uomo⁷²⁰.

sapecin from embryonic Sarcophaga peregrina cells and phormicins from Phormia terraenovae larvae. Royalisin was found to have potent antibacterial activity against Gram-positive bacteria at low concentrations, but not against Gram-negative bacteria. Royalisin may be involved in a defense system active against bacterial invasion of the honeybee" (Fujiwara S, Imai J, Fujiwara M, Yaeshima T, Kawashima T, Kobayashi K. Biochemical Research Laboratory, Morinaga Milk Industry Company Limited, Kanagawa, Japan. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J Biol Chem* 1990; 265: 11333-7).

⁷¹⁶ "In order to study a possible immunomodulatory effect of the royal jelly (RJ) secreted by mandibular and hypopharingeal glands of the worker honeybee (*Apis mellifera* Linne.) we have used a well established rodent model... Overall these results indicate that RJ exhibited immunomodulatory properties by stimulating antibody production and immunocompetent cell proliferation in mice or depressing humoral immune functions in rats" (Sver L, Orsolic N, Tadic Z, Njari B, Valpotic I, Basic I. Department of Biology, University of Zagreb, Croatia. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 1996; 19: 31-8).

⁷¹⁷ "The primary objective of this review was to assess the size and consistency of Royal Jelly (RJ) effect on serum lipids in experimental animals and humans... It was found that RJ significantly decreased serum and liver total lipids and cholesterol levels in rats and rabbits and also retarded the formation of atheromas in the aorta of rabbits fed a hyperlipemic diet. Meta-analysis of the controlled human trials of RJ to reduce hyperlipidemia showed a significant reduction in total serum lipids and cholesterol levels and normalization of HDL and LDL as determined from decrease in β/α lipoproteins. The best available evidence suggests that RJ at approximately 50 to 100 mg per day, decreased total serum cholesterol levels by about 14%, and total serum lipids by about 10% in the group of patients studied" (Vittek J. Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla 10595, USA. Effect of royal jelly on serum lipids in experimental animals and humans with atherosclerosis. *Experientia* 1995; 51: 927-35).

⁷¹⁸ Shen X, Lu R, He G. Department of Nutrition and Food Hygiene, Shanghai Medical University. Effects of lyophilized royal jelly on experimental hyperlipidemia and thrombosis. *Chinese Journal of Preventive Medicine* 1995; 29: 27-9.

⁷¹⁹ Fujii A, Kobayashi S, Kuboyama N, Furukawa Y, Kaneko Y, Ishihama S, Yamamoto H, Tamura T. Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry, Matsudo, Japan. Augmentation of wound healing by royal jelly (RJ) in streptozotocin-diabetic rats. *Jap J Pharmacol* 1990; 53: 331-7.

⁷²⁰ "L'Autore, in seguito all'impiego della gelatina reale, unitamente ben inteso alle solite cure sintomatiche, nella terapia dell'ulcera duodenale, ha notato un miglioramento soggettivo ed obiettivo dei pazienti trattati, miglioramento rimasto immutato" (Izar G. Gelatina Reale nella terapia dell'ulcera duodenale).

Tollerabilità. La Pappa reale non presenta alcun tipo di controindicazione o effetto collaterale. Può pertanto essere assunta come tonico ed energetico da bambini, anche molto piccoli, donne in gravidanza o allattamento, anziani, soggetti fortemente debilitati.

PASSIFLORA

NOME BOTANICO:

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae)

PARTI USATE:

Sommità.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavonoidi (schaftoside, isoschaftoside, isovitexina-2"-O-glucopiranoside, isoortenina-2"-O-glucopiranoside ed altri).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività ansiolitica e sedativa. Attività spasmolitica del tratto gastrointestinale e genito-urinario.

IMPIEGO CLINICO:

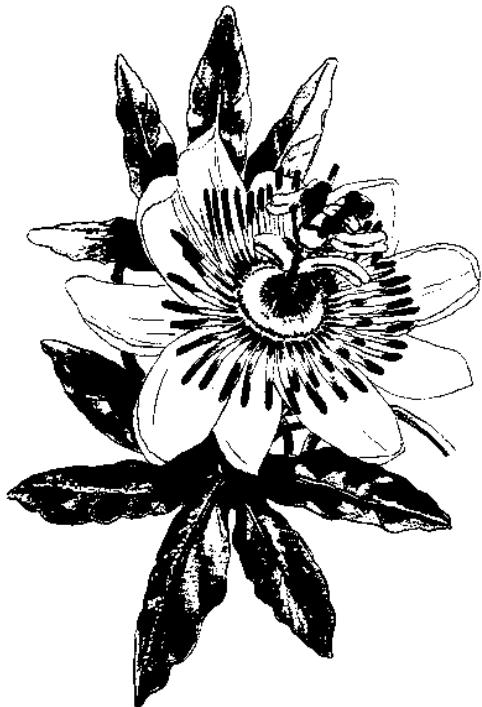
Ansia, nervosismo ed ipereccitabilità nervosa. Insomnia.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 305 mg (titolato al 5% in *flavonoidi totali*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 15 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 60 mg/die di *flavonoidi totali*.

EFFETTI COLLATERALI ,CONTROINDICAZIONI E PARTICOLARI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.



NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le sommità di *Passiflora incarnata* contengono come componenti principali dei flavonoidi, in particolare **C-glicosil flavonoidi**: principalmente **schaftoside**, **isoschaftoside**, **isovitexina-2"-O-glucopiranoside** e **isoorientina-2"-O-glucopiranoside**⁷²¹. Inoltre **vitexina**, **isovitexina**, **orientina**, **isoorientina**, **vicenina-2**, **swertisina**, insieme ad altri componenti presenti in minore quantità ancora non completamente identificati.

La struttura di questi composti è stata recentemente oggetto di una approfondita analisi, condotta con metodiche analitiche moderne e sofisticate (HPLC e spettrometria di massa)⁷²².

Infine, sono presenti nella droga piccole quantità di ginocardina⁷²³, ed altri composti di minore importanza⁷²⁴. La composizione in flavonoidi della *Passiflora incarnata* è risultata molto variabile nelle varie fasi della coltivazione e, pertanto, grande attenzione deve essere posta alla raccolta ed al trattamento del fitocomplesso per poter ottenere un prodotto finale standardizzato nei suoi principi attivi⁷²⁵.

Alcuni AA hanno riferito in passato sulla presenza di alcaloidi armanici nei preparati di *Passiflora incarnata* e la conseguente controindicazione all'uso durante la gravidanza e

⁷²¹ "The four major C-glycosidic flavonoids isolated from *Passiflora incarnata* were identified as schaftoside, isoschaftoside, isovitexin-2"-O-glucopyranoside and isoorientin-2"-O-glucopyranoside on the basis of mass spectral and ¹³C NMR data" (Li QM, van den Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LA, Vlietinck AJ, Claeys M. Department of Pharmaceutical Sciences, University of Antwerp (U.I.A.), Wilrijk-Antwerp, Belgium. Mass spectral characterization of C-glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *Journal of Chromatography* 1991; 562: 435-46).

⁷²² "*Passiflora incarnata* is a medicinal plant widely used for its sedative properties. The type of active compounds responsible for the sedative effects is not known yet, despite the fact that flavonoids are its most abundant active compounds. We present here a mass spectrometry study by ionspray ionization of extracts of *Passiflora incarnata*. The use of on-line HPLC-tandem mass spectrometry allowed the characterization of most of the flavonoids present. The interpretation of [M-H]⁻ product ion spectra permitted the identification of several isomeric flavonoids containing different sugar moieties on the same aglycone. Some minor components were partially characterized. Their possible structures have been postulated on the basis of their [M-H]⁻ product ion spectra" (Raffaelli A, Moneti G, Mercati V, Toja E. Centro di Studio del CNR per le Macromolecole Stereordinate ed Otticamente Attive, Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa; ABOCA S.a.S. Azienda Agricola, Località Aboca 20, I-52037 Sansepolcro, Arezzo. Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata*. *Journal of Chromatography* 1997; A. 777: 223-231).

⁷²³ Jaroszewski JW, Rasmussen AB, Rasmussen HB, Olsen CE, Jorgensen LB. Department of Medicinal Chemistry, Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark. Biosynthesis of cyanohydrin glucosides from unnatural nitriles in intact tissue of *Passiflora morifolia* and *Turnera angustifolia*. *Phytochemistry* 1996; 42: 649-54.

⁷²⁴ Chassagne D, Crouzet J, Bayonove CL, Brillouet JM, Baumes RL. Laboratoire de Génie Biologique et Sciences des Aliments, Université de Montpellier II, France. 6-O- α -L-Arabinopyranosyl- β -D-glucopyranosides as aroma precursors from passion fruit. *Phytochemistry* 1996; 41: 1497-500.

⁷²⁵ "Flavonoid production and accumulation during the ontogenetic cycle of *Passiflora incarnata* L. was studied. The highest concentration of isovitexin occurred between pre-flowering and flowering stages. The greatest accumulation of flavonoids took place in the leaves. Furthermore some pharmacodiagnostic characteristics of the drug of *P. incarnata* were specified using a Scanning Electron Microscope" (Menghini A, Mancini LA. Department of Plant Biology, University of Perugia, Italy. TLC determination of flavonoid accumulation in clonal populations of *Passiflora incarnata* L. *Pharmacol Res Comm* 1988; 20 (Suppl 5): 113-6).

l'allattamento⁷²⁶; studi più recenti hanno però dimostrato l'assenza di tali componenti nella droga⁷²⁷.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Passiflora incarnata* sono:

Attività sedativa ed ansiolitica. La *Passiflora incarnata* è utilizzata nella medicina popolare per le sue proprietà sedative, ansiolitiche e spasmolitiche⁷²⁸. La droga è generalmente impiegata come sedativo negli stati di agitazione nervosa, nelle insonnie, nei disturbi gastrointestinali di origine nervosa, soprattutto nei bambini (Wichtl, 1993, pag. 364). Recenti sperimentazioni cliniche in doppio cieco hanno confermato l'efficacia terapeutica della *Passiflora incarnata*, sia da sola sia in associazione con altri fitocomplessi, nel trattamento di condizioni ansiose⁷²⁹.

L'estratto idroalcolico di *Passiflora incarnata* esercita attività sedativa nel ratto, evidenziata da una significativa riduzione dell'attività locomotoria spontanea, evidente sia dopo somministrazione i.p. sia dopo somministrazione orale⁷³⁰. Nelle stesse condizioni sperimentali, un **estratto secco liofilizzato multifrazione** da foglie di Passiflora, preparato con tecnologie innovative che consentono concentrazioni più elevate di principi attivi, ha dimostrato un'attività sedativa nel ratto fino a 4 volte superiore a quella di un estratto secco ottenuto con metodologie estrattive convenzionali. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel test del prolungamento del tempo di sonno indotto da barbiturici e nel test di antagonismo dell'azione convulsivante indotta da pentametilentetrazolo⁷³¹.

⁷²⁶ Bennati E. Quantitative determination of harmane and harmine in the extract of *Passiflora incarnata*. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 1971; 110: 664-9.

⁷²⁷ Rehwald A, Sticher O, Meiev B. Trace analysis of harman alkaloids in *Passiflora incarnata* by reverse phase high performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*, 1995, Vol. 6, p. 96-100.

⁷²⁸ "In order to investigate experimentally possible synergism between a passiflora extract and a kava extract, both were tested individually and in combination in a controlled pharmacological study in the mouse. The effects on amphetamine-induced hypermotility and on barbiturate-sleeping-time were studied. The results show that both drugs exert statistically significant sedative effects. Their nature differed with each single extract. While the sedative effect of kava manifested itself as a pronounced reduction in amphetamine-induced hypermotility relatively greater than that of passiflora, the reverse was the case for prolongation of barbiturate-sleeping-time which was greater with passiflora than kava. Synergism between the two drugs was observed when the two extracts were administered simultaneously" (Capasso A, Pinto A. Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, Università di Napoli Federico II, Italia. Experimental investigations of the synergistic-sedative effect of *Passiflora* and Kawa. *Acta Therapeutica* 1995; 21: 127-140).

⁷²⁹ Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. GIS Medicament, Faculte de Medecine, Unite de Psychopharmacologie, Nantes, France. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 127-32.

⁷³⁰ Speroni E, Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Medica* 1988; 54: 488-91.

⁷³¹ "Passiflora incarnata is a plant known for its sedative properties. Aerial parts are employed in traditional medicine to prepare extracts for oral administration. The activity of an ethanolic extract (EE) was evaluated with pharmacological test after intraperitoneal or oral administration. Moreover a new multifraction extract (ME) was assayed with the same test after oral administration. The activity produced by the two extracts was compared, and the multifraction extract resulted active at dose (60 mg/kg), a rather low dose, with respect to the ethanolic one (250 mg/kg) by the same route" (Speroni E, Billi R, Mercati V, Boncompagni E, Toja E.

E' oramai accertato che i principi attivi responsabili dell'attività sedativa ed ansiolitica appartengono al gruppo dei flavonoidi⁷³², che rendono conto anche di analoghe attività osservate con altri fitocomplessi⁷³³. Ai già noti componenti flavonoidici della Passiflora si è aggiunta recentemente la crisina⁷³⁴, un 5,7-diidrossiflavone, scoperto nella *Passiflora coerulea* ma probabilmente presente anche in altre specie di Passiflora, che sembra responsabile - in alcune condizioni sperimentali - di una parte dell'attività biologica del fitocomplesso.

I flavonoidi della *Passiflora incarnata* si legano con ogni probabilità ai recettori delle benzodiazepine – alcuni di essi mostrano costanti di affinità relativamente basse ($K_i = 3 \mu M$)⁷³⁵ - dove potrebbero comportarsi come blandi agonisti o aumentare l'affinità dei ligandi endogeni dei recettori benzodiazepinici. Ne deriva una attività sedativa ed ansiolitica evidente anche a bassi dosaggi⁷³⁶.

E' importante sottolineare che, quando somministrata quotidianamente per tre settimane nel ratto, la *Passiflora incarnata* – anche a dosaggi molto elevati – non ha evidenziato alcuna modifica dei tracciati EEGrafici superficiali e profondi e, quindi, nessuna

Department of Pharmacology, University of Bologna; Aboca Labs, Sansepolcro, Italy. Sedative effects of crude extract of Passiflora incarnata after oral administration. Phytotherapy Research 1996; 10: S92-S94).

⁷³² "Lyophilised hydroalcoholic and aqueous extracts of the aerial parts of *Passiflora incarnata* L. (Passifloraceae) (Passion-flower), as well as chemical constituents of the plant... **flavonoids (orientin, isoorientin, vitexin and isovitexin)** were assessed for behavioral effects in mice. **The accordance with the traditional use of *P. incarnata*, psychotropic properties were confirmed by some behavioral tests in mice. The anxiolytic properties of hydroalcoholic extract were confirmed...** by the increase of rears and steps climbed in the staircase test (non-familiar environmental test), and the increase in locomotion and time spent in light side in the light/dark box choice test (non-familiar environmental test). **The sedative properties of aqueous extract were confirmed...** by decrease of rears and steps climbed in the staircase test and the decrease of rears and locomotion in the free exploratory test. Moreover, the aqueous extract induced sleep in mice after treatment with a sub-hypnotic dose of pentobarbital" (Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. *Laboratoire d'Ethnobotanique et de Pharmacologie, Universite de Metz, France. Behavioural effects of Passiflora incarnata L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. Journal of Ethnopharmacology* 1997; 57: 11-20).

⁷³³ Okuyama E, Okamoto Y, Yamazaki M, Satake M. *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Japan. Pharmacologically active components of a Peruvian medicinal plant, huanarpo (Jatropha ciliata). Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996; 44: 333-6.

⁷³⁴ Speroni E, Billi R, Crespi Perellino N, Minghetti A. *Role of chrysanthemum in the sedative effects of Passiflora incarnata L. Phytotherapy Research* 1996; 10: S98-S100.

⁷³⁵ "Chrysanthemum (5,7-di-OH-flavone) was identified in *Passiflora coerulea* L., a plant used as a sedative in folkloric medicine. **Chrysanthemum was found to be a ligand for the benzodiazepine receptors, both central ($K_i = 3 \mu M$, competitive mechanism) and peripheral ($K_i = 13 \mu M$, mixed-type mechanism).** Administered to mice... chrysanthemum was able to prevent the expression of tonic-clonic seizures induced by pentylenetetrazole. Ro 15-1788, a central benzodiazepine receptor antagonist, abolished this effect. In addition, all of the treated mice lost the normal righting reflex which suggests a **myorelaxant action of the flavonoid**" (Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein M, Calvo D, Diaz LE, Pena C. *Instituto de Biología Celular, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina. Chrysanthemum (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2227-31).

⁷³⁶ "The pharmacological effects of 5,7-dihydroxyflavone (chrysanthemum), a naturally occurring monoflavonoid that displaces [3H]flunitrazepam binding to the central benzodiazepine (BDZ) receptors, were examined in mice... **These data suggest that chrysanthemum possesses anxiolytic actions without inducing sedation and muscle relaxation. We postulate that this natural monoflavonoid is a partial agonist of the central BDZ receptors**" (Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. *Instituto de Biología Celular, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Possible anxiolytic effects of chrysanthemum, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from Passiflora coerulea. Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 1-4).

alterazione dell'attività elettrica dei neuroni del sistema nervoso centrale. Inoltre, non è stato osservato alcun effetto sull'accrescimento corporeo, sulla temperatura corporea e sulla sensibilità nocicettiva. L'attività ansiolitica e sedativa della *Passiflora incarnata* appare quindi altamente selettiva⁷³⁷.

Attività sulla muscolatura gastrointestinale e genitourinaria. Gli estratti di *Passiflora incarnata* sono utilizzati, oltre che per la loro attività sedativa, anche come spasmolitico. In alcune condizioni sperimentali, gli estratti della droga hanno infatti dimostrato una azione spasmolitica sulla muscolatura dell'apparato gastrointestinale, sovrapponibile a quella della papaverina⁷³⁸.

Un analogo effetto spasmolitico è stato osservato con la *Passiflora incarnata* sulla muscolatura vescicale, sperimentalmente contratta con carbacolo e ATP⁷³⁹, confermando quanto già osservato nella letteratura meno recente (Benigni, 1963; pag. 1080-1085).

La *Passiflora incarnata* trova quindi indicazione nelle condizioni spastiche della muscolatura gastrointestinale, specie se accompagnate da una componente ansiosa psicosomatica (colon irritabile, coliti, discinesie gastroduodenali, etc).

Tollerabilità. La controindicazione, presente in diversi testi, all'uso della Passiflora in gravidanza e nell'allattamento deriva dall'errata convinzione della presenza di quantità rilevanti di alcaloidi armanici nella droga; studi più recenti, condotti con moderne tecniche analitiche, hanno però confermato l'assenza di tali componenti nella *Passiflora incarnata*⁷⁴¹.

⁷³⁷ "In this paper we have studied the rat under chronic treatment with Passiflora oral. For a three week period we have recorded, once a week, weight, rectal temperature, tail flick, motor coordination and general activity in a one-arm radial maze. At the end of the third week surface (SEEG) and deep (DEEG) EEG were recorded from treated animals. The findings are: 1) no change was observed in weight, rectal temperature, tail-flick and motor coordination. 2) The treated rats, when in a one-arm radial maze showed a diminished general activity. 3) SEEG and DEEG recordings showed "normal" electric activity" (Soprani N, De Feo G, Mazzanti G, Tolu L. Istituto di Farmacologia Medica, Università degli Studi di Roma, La Sapienza. Biological and electroencephalographic parameters in rats in relation to *Passiflora incarnata* L. Clinica Terapeutica 1990; 132: 329-33).

⁷³⁸ Lutomski J, Segriet E, Szpunar K, Grisse K. Pharmazie in unserer Zeit 1981; 10: 45.

⁷³⁹ Ruzza R, Pinna C, Mercati V, Boncompagni E, Toja E, Puglisi L. Pharmacological activities of dry extract of *Passiflora incarnata* on rat urinary bladder. VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Farmacognosia, Napoli, 1996.

⁷⁴⁰ Bennati E. Quantitative determination of harmane and harmine in the extract of *Passiflora incarnata*. Bollettino Chimico Farmaceutico 1971; 110: 664-9.

⁷⁴¹ Rehwald A, Sticher O, Meiev B. Trace analysis of harman alkaloids in *Passiflora incarnata* by reverse phase high performance liquid chromatography. Phytochemical Analysis, 1995, Vol. 6, p. 96-100.

PILOSELLA

NOME BOTANICO:

Hieracium pilosella L. (Compositae)

PARTI USATE:

Pianta intera fiorita.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Derivati idrossicinnamici: acido clorogenico, acido caffeoico. Flavonoidi. Cumarine.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività diuretica (antiurica, decolorante, ipoazotemica). Attività antimicrobica.

IMPIEGO CLINICO:

Condizioni di ritenzione idrica, edemi. Cellulite. Cistiti ricorrenti. Ipertensione arteriosa.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato al 6.05% in *derivati idrossicinnamici totali calcolati come acido clorogenico*; metodo di determinazione: Farmacopea Francese) corrispondente a 15 mg di principi attivi; 4 opercoli al di parì ad una posologia di 60 mg/die di *derivati idrossicinnamici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali della Pilosella sono rappresentati da **derivati idrossicinnamici** (acido clorogenico e acido caffeoico); **flavonoidi** (eterosidi della luteolina e dell'apigenina), tra i quali la luteolina-7-glucoside o luteoloside⁷⁴²; **cumarine** (umbelliferone-7-glucoside); allantoina⁷⁴³⁷⁴⁴.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed impieghi clinici descritti per la *Hieracium pilosella* sono:

Attività diuretica. In seguito a somministrazione di preparati di Pilosella, è stato osservato un marcato aumento della diuresi con un incremento notevole dei cloruri e delle sostanze azotate presenti nelle urine; tale azione diuretica è da attribuire principalmente ai flavonoidi (luteoloside).

I preparati di Pilosella sono comunemente impiegati come diuretici volumetrici, decoloranti e ipoazotemizzanti, ed il loro uso risulta particolarmente indicato in tutti i casi di ritenzione idrica e negli stati edematosi anche associati a cellulite (Riva, 1995; pag. 279-280).

Attività antimicrobica. E' stata verificata per la Pilosella un'attività antibiotica marcata nei confronti di alcuni microrganismi patogeni, soprattutto nei confronti dei germi del genere *Brucella*⁷⁴⁵; di tale azione sarebbero responsabili gli acidi fenolici, l'acido clorogenico, l'acido caffeoico e l'umbelliferone.

⁷⁴² Shelyuto VL, Glyzin VI, Kruglova EP, Smirnova LP. Khim Prir Soed 1977; pag. 860-862. In: Chem Abstr 1978; 88: 120934 W.

⁷⁴³ Haag-Berruvier M. Recherches phytochimiques sur la piloselle. *Hieracium pilosella L.* Etude particulière des oxycoumarines et des flavonoides. These Doct Etat Pharm, Strasbourg, 1964.

⁷⁴⁴ Constantinescu E, Mihele D. Farmacie 1972; 20: 431-438.

⁷⁴⁵ Dunquénois P, Haag-Berruvier M, Greib E. Bull Ac Nation Méd 1965; 149: 451-454.

PROPOLI

DESCRIZIONE:

La Propoli è una sostanza cero-resinosa risultante dall'elaborazione di alcune resine vegetali da parte delle api.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavonoidi (pinocembrina, galangina). Idrossiacidi aromatici (acido caffeoico, ferulico, clorogenico, benzoico, cinnamico). Olio essenziale.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività antibatterica ed antiinfiammatoria. Azione cicatrizzante. Azione antivirale.

IMPIEGO CLINICO:

Influenza e malattie da raffreddamento, soprattutto infezioni delle prime vie respiratorie. Gastriti ed ulcere gastroduodenali.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

ESTRATTO SECCO: opercolo da 234 mg (titolato allo 0.25% in *pinocembrina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 0.6 mg di principio attivo; 4 opercoli al di, pari ad una posologia di 2.4 mg/die di *pinocembrina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI DI USO:

I preparati a base di Propoli possono dare in alcuni casi fenomeni allergici (di tipo cutaneo). Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La composizione della Propoli è complessa e legata alla sua origine vegetale; si possono tuttavia identificare principalmente i seguenti gruppi di sostanze: flavonoidi (flavanoni, flavoni, flavonoli, diidroflavonoli, etc.), calconi, idrossiacidi aromatici, acidi alifatici, cumarine, chetoni, aldeidi, idrocarburi alifatici ed aromatici, alcoli, esteri, zuccheri e vitamine.

Le sostanze di provata attività presenti nella Propoli sono **galangina** e **pinocembrina**, appartenenti al gruppo dei **flavonoidi**; gli **idrossiacidi aromatici** (acido benzoico, acido cinnamico, acido caffeoico, acido clorogenico, acido ferulico); **l'olio essenziale**, contenuto in quantità dello 0.3-0.5%.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE E CLINICHE DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti in letteratura per la Propoli sono:

Attività antivirale. Prevenzione dell'influenza e della malattie da raffreddamento.

Sono riportate in letteratura molte segnalazioni sull'attività antibatterica ed antivirale della Propoli. Di particolare rilievo per l'uso clinico è l'osservazione che la Propoli inibisce la replicazione dei Rhinovirus e del virus dell'influenza⁷⁴⁶: la Propoli è quindi raccomandata ed utilizzata con vantaggio nella prevenzione e nel trattamento dell'influenza e delle malattie da raffreddamento⁷⁴⁷.

Per le sue proprietà antibatteriche e per l'effetto di stimolazione delle difese immunitarie, la Propoli è stata proposta anche nel trattamento coadiuvante delle infezioni otorinolaringoiatriche in pediatria⁷⁴⁸; delle infezioni croniche polmonari⁷⁴⁹ e della

⁷⁴⁶ "The clinic evaluation of the canadian pharmacologic agent "propolis" verified its value known from the literature in common cold infections. 50 persons were treated in ENT Clinic of Marcinkowski's Medical Academy in Poznan during the 1987 year. **The observed therapeutic effects were shortening of the disease duration.** The regression of symptoms occurred in the first day of the therapy and the complete recovery followed in 1 day in 5 patients, in 2 day in 16, and in 3 day in 3. The placebo group has his full recovery in mean 4.80 days. **In the therapeutic group the symptoms lasted 2.5 time shorter than in placebo one"** (Szmeja Z, Kulczynski B, Sosnowski Z, Konopacki K. *Therapeutic value of flavonoids in Rhinovirus infections. Otolaryngol Pol 1989; 43: 180-4*).

⁷⁴⁷ Serkedjieva J, Manolova N, Bankova V. *Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids).* J Nat Prod 1992; 55: 294-302.

⁷⁴⁸ "In the work there are shown the results of a "case control" study carried out in a children collectivity (preschool children and school-children), regarding the action of an aqueous propolis extract in acute and chronic inflammatory diseases of the upper airways. The preparation... was administered to a group of preschool children and school-children treated during the whole cold season 1994-1995.... **The analysis of the data obtained pointed out the favourable effects of this local treatment, expressed by lowering of the number of cases with acute or chronic symptoms, and decrease and sometimes suppression of the viral-microbial flora carriage of the upper airways.** These positive results, the good tolerance of the preparation, the advantages of the therapy with natural products... entitle us to propose the administration of this preparation as an adjuvant medication in the local treatment of some clinical forms of acute or chronic rhinopharyngeal diseases" (Crisan I, Zaharia CN, Popovici F, Jucu V, Belu O, Dascalu C, Mutiu A, Petrescu A, Stefan S. *Nicolau Institute of Virology, Bucharest, Romania. Natural propolis extract NIVCRISOL in the treatment of acute and chronic rhinopharyngitis in children. AADE Ed J 1995; 46: 115-33*).

⁷⁴⁹ Masterov GD, Nersesian ON. *The role of apitherapy in the combined treatment of patients with chronic nonspecific lung diseases.* Lik Sprava 1995; 3: 155-8.

tubercolosi⁷⁵⁰; nelle malattie infettive delle vie respiratorie⁷⁵¹; nelle cerviciti ed in alcune infezioni vaginali in forma di lavanda al 5%⁷⁵².

La Propoli è risultata attiva nell'inibire la crescita dell'*herpes simplex I*, l'agente responsabile dell'*herpes labialis*⁷⁵³, come pure di altri virus, quali adenovirus, coronavirus e rotavirus⁷⁵⁴. Il componente della Propoli che risulta più attivo sul virus dell'herpes è l'acido caffeo fenetilestere (CAPE), ma anche la crisina ed il kempferolo sono attivi *in vitro* sull'*herpes simplex*. La Propoli è stata utilizzata, in forma di film per applicazione corneale, anche nel trattamento delle sequele da herpes oftalmico⁷⁵⁵.

Attività antibatterica. Di notevole importanza anche l'attività antibatterica della Propoli. La Propoli possiede attività batteriostatica e battericida; numerose sperimentazioni hanno dimostrato una attività *in vivo* ed *in vitro* su numerosi ceppi batterici, quali il *Bacillus* spp, il *Corynebacterium* spp, la *Salmonella* spp, la *Shigella* spp, l'*Escherichia coli*, il *Proteus vulgaris*, etc.

Il meccanismo dell'attività antibatterica è stato recentemente studiato⁷⁵⁶. E' stato dimostrato con studi di microscopia elettronica e microcalorimetrica, che il meccanismo di azione della Propoli è diverso da quello degli antibiotici classici; infatti, la Propoli disorganizza il citoplasma, la membrana plasmatica e la parete cellulare, causa una parziale batteriolisi ed inibisce la sintesi proteica agendo sulla RNA-polimerasi DNA-dipendente dei batteri ed impedisce la separazione delle cellule figlie.

L'attività è dovuta a molti composti, ma è principalmente sostenuta da due flavonoidi, la **pinocembrina** e la **galangina**, che hanno mostrato concentrazioni minime inibenti (MIC)

⁷⁵⁰ Masterov GD. Apitherapy in the combined treatment of patients with pulmonary tuberculosis taking into account the hypophyseal-adrenal system indices. Lik Sprava 1995; 1: 120-2.

⁷⁵¹ "Propolis is a natural product of bees which exhibits an antimicrobial effect. In the study the existence of a bactericidal effect against several strains isolated from patients with infections in their upper respiratory tracts is demonstrated" (Focht J, Hansen SH, Nielsen JV, van den Berg-Segers A, Riezler R. Bioscientia, Institute for Laboratory Medicine, Moers, Fed. Rep. of Germany. Bactericidal effect of propolis *in vitro* against agents causing upper respiratory tract infections. Arzneimittelforschung 1993; 43: 921-3).

⁷⁵² Santana Perez E, Lugones Botell M, Perez Stuart O, Castillo Brito B. Vaginal parasites and acute cervicitis: local treatment with propolis. Preliminary report. Rev Cubana Enferm 1995; 11: 51-6.

⁷⁵³ "The *in vitro* activity against herpes simplex virus type 1 of 3-methyl-but-2-enyl caffeoate isolated from poplar buds or prepared by synthesis was investigated. Under conditions of one or multiple multiplication cycles, this compound, which is a minor constituent of propolis, was found to reduce the viral titer by 3 log10, and viral DNA synthesis by 32-fold" (Amoros M, Lurton E, Boustie J, Girre L, Sauvager F, Cormier M. Laboratoire de Pharmacognosie et Mycologie. Comparison of the anti-herpes simplex virus activities of propolis and 3-methyl-but-2-enyl caffeoate. J Nat Prod 1994; 57: 644-7).

⁷⁵⁴ Debiaggi M, Tateo F, Pagani L, Luini M, Romero E. Istituto di Microbiologia, Università degli Studi di Pavia, Italy. Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. Microbiologica 1990; 13: 207-13.

⁷⁵⁵ "There was studied the therapeutic efficiency of ocular medical propolis films (OMF) in 35 patients with postherpetic trophic keratitis and in 20 with postherpetic nebula. OMF were applied behind the lower eyelid at bedtime during 10-15 days. All the patients endured the propolis films well. OMF accelerated the cornea epithelialization. Epitheliopathy and micropoint edema of cornea epithelium rapidly disappeared. Time of patients recovery reduced nearly twice (P<0.001) in comparison with the control group-from 14.1 to 7.6 days. On the average their visual acuity increased in two times-from 0.12 to 0.27 (P > 0.001)" (Maichuk IuF, Orlovskaia LE, Andreev VP. The use of ocular drug films of propolis in the sequelae of ophthalmic herpes. Voen Med Zh 1995; 12: 36-9, 80).

⁷⁵⁶ Ali A, Marelli F, Sgrignani M, Camporese A. La Propoli. Chimica, farmacologia e terapi. Edizioni Planta Medica, Sansepolcro, 1997.

nei confronti di Streptococchi e Stafilococchi, variabili fra 0.2 e 0.8 mg/ml. Di particolare rilievo è l'attività sinergica dei due flavonoidi sulla crescita di alcuni microorganismi, che permette di ridurre i valori di MIC a 0.109 e 0.674 mg/ml, rispettivamente, sugli Stafilococchi e sugli Streptococchi. Un altro componente dotato di rilevante attività antibatterica è poi l'olio essenziale, presente in piccole quantità nella Propoli grezza (0.4-0.5%) ed assente in campioni di qualità scadente.

Attività antinfiammatoria. Accanto all'azione antibatterica ed antivirale, la Propoli è dotata anche di attività antiinfiammatoria. In letteratura è stata descritta l'attività antinfiammatoria di un estratto di *Propoli* nel test dell'edema della zampa di ratto; il prodotto agirebbe riducendo la produzione di prostaglandine e leucotrieni proinfiammatori⁷⁵⁷. Il composto più attivo nell'inibire la sintesi degli eicosanoidi è risultato l'acido caffeoico fenetilestere (CAPE)⁷⁵⁸. Il CAPE inibisce la sintesi di eicosanoidi alla concentrazione di 10 µM; alla stessa concentrazione risultano inibiti anche la produzione di radicali liberi ed il sistema xantina/xantina ossidasi⁷⁵⁹. In misura minore, risultano attivi anche la galangina, il kempferolo ed il kempferide⁷⁶⁰. Secondo altri AA, l'attività antinfiammatoria – e, forse, anche parte dell'attività antimicrobica della *Propoli* – potrebbero essere legati all'inibizione della deidrofolato riduttasi da parte dell'acido caffeoico⁷⁶¹.

⁷⁵⁷ “Propolis is a natural product produced by the honey bee. The extract contains amino acids, flavanoids, terpenes and cinnamic acid derivatives... **The extract showed potent dose-related antiinflammatory activity, which compared well with that of diclofenac (as a reference standard)**... It is concluded that **propolis extract has potent antiinflammatory properties in vivo. Its activity can be well correlated with its effects on the release of various mediators of inflammation**” (*Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Egypt. Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. Drugs Exp Clin Res 1993; 19: 197-203*).

⁷⁵⁸ “To investigate the possible mechanism of the therapeutic action of propolis, we studied: (a) the effect of propolis, its components, caffeoic acid phenethyl ester (CAPE), caffeoic acid (CA), quercetin and naringenin, as well as the synthetic compounds indomethacin (IM) and nordihydroguaiaretic acid (NDGA), and a novel lipoxygenase inhibitor N,N'-dicyclohexyl-O-(3,4-dihydroxycinnamoyl)isourea (DCHCU) on eicosanoid production... Dietary propolis significantly suppressed the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism during inflammation in vivo. **CAPE was the most potent modulator of the arachidonic acid cascade among the propolis components examined**” (*Mirzoeva OK, Calder PC. Department of Biochemistry, University of Oxford, UK. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996; 55: 441-9*).

⁷⁵⁹ “Caffeoic acid phenethyl ester, an active component of propolis extract, inhibits 5-lipoxygenase in the µMolar concentration range... **Caffeoic acid phenethyl ester also exhibits antioxidant properties. At a concentration of 10 µM, it completely blocks production of reactive oxygen species in human neutrophils and the xanthine/xanthine oxidase system**” (*Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University, Russian Federation. Caffeoic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. FEBS Lett 1993; 329: 21-4*).

⁷⁶⁰ *Krol W, Scheller S, Czuba Z, Matsuno T, Zydowicz G, Shani J, Mos M. Department of Microbiology and Immunology, Silesian Academy of Medicine, Zabrze-Rokitnica, Poland. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. J Ethnopharmacol 1996; 55: 19-25.*

⁷⁶¹ “Ethanolic and aqueous extracts of the natural compound PROPOLIS indicate substantial antiinflammatory functions as well as antibiotic activities in vitro and in vivo... **we report on the inhibitory activity of an aqueous extract of propolis on the enzyme dihydrofolate reductase**. This activity may at least partially be due to the content of caffeoic acid... This result may explain some of the protective functions of propolis, similar to those shown for several "non-steroidal antiinflammatory drugs", NSAIDs” (*Strehl E, Volpert R, Elstner EF. Institut fur Botanik und Mikrobiologie, Biochemisches Labor, Technische Universitat Munchen. Biochemical activities of propolis-extracts. III. Inhibition of dihydrofolate reductase. Z Naturforsch 1994; 49: 39-43*).

La Propoli è stata anche utilizzata con buoni risultati sperimentali nel trattamento locale dell'artrite reumatoide e di altre malattie reumatiche articolari⁷⁶².

Attività immunomodulante. Alcuni AA hanno riferito una attività immunomodulante della Propoli, che potrebbe essere responsabile – in concorso con l'azione antimicrobica diretta – della protezione conferita nei confronti di infezioni. Inoltre, la Propoli ha mostrato una attività inibente, sia la via classica⁷⁶³ sia la via alternativa⁷⁶⁴ del complemento, che è stata confermata anche recentemente in uno studio farmacologico⁷⁶⁵. In forza della sua attività antimicrobica e stimolante le difese immunitarie e, quindi, la reattività dei tessuti, la Propoli è stata inoltre utilizzata con successo come cicatrizzante nel trattamento di ustioni cutanee⁷⁶⁶ e di ferite lentoreagenti⁷⁶⁷.

⁷⁶² Siro B, Szelekovszky S, Lakatos B, Mady G, Szathmary E, Karanyi Z. Debreceni Orvostudomanyi Egyetem I. Belgyogyaszati Klinika. Local treatment of rheumatic diseases with propolis compounds. *Orv Hetil* 1996; 137: 1365-70.

⁷⁶³ Ivanovska ND, Dimov VB, Pavlova S, Bankova VS, Popov SS. Department of Immunology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia. Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivative. *J Ethnopharmacol* 1995; 47: 135-43.

⁷⁶⁴ Ivanovska ND, Dimov VB, Bankova VS, Popov SS. Department of Immunology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia. Immunomodulatory action of propolis. VI. Influence of a water soluble derivative on complement activity in vivo. *J Ethnopharmacol* 1995; 47: 145-7.

⁷⁶⁵ “This work is related to wounds healing properties of a propolis extract. In first study on the Albinos Rabbit, the activity of a propolis extract is compared with these of a Peru balsam. Optimal concentrations of them in ointments are evaluated by applications on deep cutaneous scarifications. In order to go further into details, we have chosen in second part, another assay on the Rat, allowing the obtention of deeper wounds; By this way, more complete quantification of retained parameters and a better appraising of the wounds healing process evolution are possible” (Arvouet-Grand A, Lejeune B, Bastide P, Pourrat A, Privat AM, Legret P. Laboratoire de Pharmacologie et Pharmacie Clinique, Faculte de Pharmacie, Clermont-Ferrand. Propolis extract. II. Wound healing the rat and rabbit. *J Pharm Belg* 1993; 48: 171-8).

⁷⁶⁶ “After the burn, the authors immediately applied the albuminous hydrolysate Hydropot, a propolis-urea ointment and Trypsin compresses (3,500 E) to the burned area and its vicinity, and repeated this procedure for several days. Samples for histological examination were taken after the animals' decapitation every 2 hrs. and on the 3rd, 5th and 14th post-injury days. The morphological picture showed a difference in rate and quality of regeneration. The authors are of the opinion that the processes occurring in the neighbourhood of the traumatic skin wound can be influenced and that regeneration can be regulated” (Troshev K, Kozarev I, Markov D. Medical Faculty, Department of Propedeutical Surgery, Bulgarian Medical Academy, Varna. Regulation of traumatic skin wound healing by influencing the process in the neighbouring zone of the wound. *Acta Chir Plast* 1990; 32: 152-63).

⁷⁶⁷ “A study was conducted to analyze the effects of propolis mouth rinse on the repair of surgical wounds... It was concluded that the mouth rinse containing propolis in aqueous alcohol solution aids repair of intra-buccal surgical wounds and exerts a small pain-killing and anti-inflammatory effect” (Magro-Filho O, de Carvalho AC. Department of Diagnostics and Surgery, State University of Sao Paulo (UNESP), Dental School of Aracatuba, Brazil. Topical effect of propolis in the repair of sulcoplasties by the modified Kazanjian technique. Cytological and clinical evaluation. *J Nihon Univ Sch Dent* 1994; 36: 102-11).

RIBES NERO

NOME BOTANICO:

Ribes nigrum L. (Saxifragaceae)

PARTI USATE:

Olio estratto da semi.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi grassi poliinsaturi contenuti nella frazione lipidica del seme: acido γ -linolenico (GLA; ω -6) ed altri acidi grassi poliinsaturi.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) sono i precursori di numerose sostanze (prostaglandine, leucotrieni, etc.) che agiscono ubiquitariamente nell'organismo come modulatori di funzioni biologiche diverse.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di acido γ -linolenico (GLA; ω -6). Dermatiti croniche. Prevenzione delle patologie legate dell'invecchiamento.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO OLEOSO: opercolo da 390 mg (titolato al 17% in acido γ -linolenico; metodo di determinazione gas-cromatografico) corrispondente a 66 mg di principio attivo; 3-4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 198-264 mg/die di acido γ -linolenico.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Nell'olio di semi di *Ribes nigrum* sono presenti acidi grassi poliinsaturi essenziali, principalmente l'**acido γ -linolenico (GLA; ω -6)** di cui l'olio di Ribes rappresenta una delle poche fonti vegetali; inoltre acido α -linolenico (ALA; ω -3)⁷⁶⁸, altri acidi grassi poliinsaturi C-18 analoghi a quelli presenti nell'olio di pesce⁷⁶⁹, acido linoleico ed oleico.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività farmacologiche e terapeutiche descritte per l'olio di semi di Ribes nero sono:

Integrazione di acidi grassi essenziali. Gli acidi grassi poliinsaturi si caratterizzano per la presenza di doppi legami (o legami insaturi) sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistingue il singolo lipide. Gli acidi grassi poliinsaturi essenziali (EFA), i quali non possono essere sintetizzati dall'organismo ma devono essere introdotti con la dieta, costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi precursori di numerose sostanze di fondamentale attività biologica. A seconda della posizione del primo legame rispetto al carbonio terminale si distinguono due principali classi di EFA, denominate ω -3 ed ω -6 (ovvero, con il primo doppio legame posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico 1).

Nell'ambito della serie ω -6, il cui capostipite è l'acido linoleico (C18:2, n-6), il principale acido grasso dal quale derivano poi gli altri componenti della serie è l'acido γ -linolenico (GLA) (C18:3, n-6). Da esso si formano poi gli acidi arachidonico (C20:4, n-6) e docosapentaenoico (C22:5, n-6). Nell'ambito della serie ω -3 il capostipite è l'acido α -linolenico (C18:3, n-3) (ALA), dal quale si formano poi gli acidi grassi EPA e DHA (presenti in elevate quantità nell'olio di pesce).

L'olio di Ribes nero, insieme all'olio di Enotera e all'olio di Borragine, rappresenta una delle pochissime fonti vegetali di acido γ -linolenico (GLA) ed altri acidi grassi della serie ω -6.

⁷⁶⁸ "The separation of γ - and α -linolenic acid containing triacylglycerols with an identical acyl carbon number and degree of unsaturation was obtained on capillary supercritical fluid chromatography using a 25% cyanopropyl-75% methylpolysiloxane stationary phase. The resolution of 1,3-dioleoyl-2- α -linolenoyl-sn-glycerol was 1.35 on a 10 m x 50 μ i.d. column, whereas the resolution was enhanced to 1.66 by combining two 10-meter columns in series. The difference in the position of double bonds in one linolenic acid residue of triacylglycerols resulted in two series of peaks in the separation of alpine currant (*Ribes alpinum*) and black currant (*R. nigrum*) seed oils. The use of the 10-meter column was found to be appropriate for the screening of the triacylglycerol profile in both seed oils studied" (Manninen P, Laakso P, Kallio H. Department of Biochemistry and Food Chemistry, University of Turku, Finland. Separation of γ - and α -linolenic acid containing triacylglycerols by capillary supercritical fluid chromatography. *Lipids* 1995; 30: 665-71).

⁷⁶⁹ "In this report, we show that the non-conjugated octadecatetraenoic acid found in the oil of the seeds from *Ribes nigrum* is identical to the C18-polyunsaturated fatty acid previously isolated in a number of fish oils and seed oils. Evidence obtained from mass spectral data of its triazolopyridine derivative clearly indicates the presence of methylene-interrupted double bonds. Comparison with authentic material prepared by chemical synthesis provides further confirmation of the (all-cis)-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid structure. The (all-cis)-4,8,12,15-structural arrangement erroneously attributed to this acid in several literature reports is thus definitely ruled out" (Moine G, Forzy L, Oesterhelt G. Vitamin and Nutrition Research, Analytical Department, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland. Identification of (all-cis)-6,9,12,15-octadecatetraenoic acid in *Ribes nigrum* and fish oils: chemical and physical characterization. *Chem Phys Lipids* 1992; 60: 273-80).

Il GLA è un precurzore delle prostaglandine, sostanze ubiquitarie coinvolte nella regolazione di molte funzioni organiche, quali la regolazione della pressione arteriosa, l'infiammazione, la sintesi di colesterolo e la riproduzione cellulare. La PGE₁ solitamente si forma dall'acido γ -linoleico introdotto con gli alimenti: il GLA diventa quindi PGE₁. I grassi saturi alimentari, l'alcool ed altri fattori possono inibire questo processo, causando una carenza di GLA e la soppressione della sintesi della PGE₁.

Numerosi studi hanno rilevato che una carenza di GLA si può verificare nelle malattie degenerative ed in altri disturbi. Vari studi clinici hanno dimostrato che l'apporto alimentare di GLA può essere utile in caso di artrite, disturbi cardiaci⁷⁷⁰, obesità e carenza di zinco⁷⁷¹. L'alcolismo, la sindrome maniaco-depressiva, i sintomi dell'invecchiamento e la schizofrenia sono stati anch'essi imputati in parte alla mancanza di GLA.

Dermatiti croniche. Nel bambino, la dermatite seborroica è spesso associata ad elevate concentrazioni plasmatiche di acidi grassi saturi o monoinsaturi. Uno studio clinico ha studiato l'efficacia terapeutica dell'acido γ -linolenico nel trattamento della dermatite seborroica nel bambino⁷⁷²: l'effetto benefico dell'acido sembra legato essenzialmente ad una riduzione della evaporazione transdermica e quindi, indirettamente, ad una azione reidratante cutanea⁷⁷³. Alternativamente, si può ipotizzare che la produzione di PG e LKT a ridotta attività proinflammatoria sia responsabile degli effetti osservati con l'acido γ -linolenico in alcune forme di infiammazione cronica⁷⁷⁴.

Altre attività. Gli acidi grassi della serie ω -3, ovvero l'acido α -linolenico ed i suoi derivati, hanno attività ipolipemizzante ed antiaggregante piastrinica. Anche se tali sostanze sono contenute nell'olio di Ribes in quantità non elevate, possono comunque in parte contribuire all'attività globale del fitocomplesso.

⁷⁷⁰ Kernoff PBA. Antithrombotic potential of GLA in man. *British Medical Journal* 1977; 2: 1441-1444.

⁷⁷¹ Huang YS. Most biological effects of zinc deficiency corrected by GLA. *Atherosclerosis* 1982; 41: 193-208.

⁷⁷² Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrhoeic dermatitis. Tollesson A, Frithz A. *Br J Dermatol* 1993; 129: 95.

⁷⁷³ "Thirty-seven patients with clinically diagnosed infantile seborrhoeic dermatitis (ISD) were studied... **γ -linolenic acid is suggested to be of importance in maintaining normal TEWL and also in promoting recovery in patients suffering from ISD**" (Tollesson A, Frithz A. Karolinska Institutet, Department of Dermatology, Sodersjukhuset, Stockholm, Sweden. *Transepidermal water loss and water content in the stratum corneum in infantile seborrhoeic dermatitis*. *Acta Dermato-Venerologica* 1993; 73: 18-20).

⁷⁷⁴ "Clinical reports have attributed the amelioration of chronic inflammatory skin disorders to the presence of certain polyunsaturated fatty acids (PUFA) in dietary oils... **Our data demonstrated that dietary oils influence the distribution of PUFA in epidermal phospholipids and the epidermal levels of PUFA-derived hydroxy fatty acids**... Thus, the altered profiles of epidermal 15-lipoxygenase products generated from particular dietary oils may be responsible, at least in part, for reported ameliorative effects of oils on chronic inflammatory skin disorders" (Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. Department of Dermatology, University of California-Davis School of Medicine. *Dietary supplementation with ethyl ester concentrates of fish oil (n -3) and borage oil (n -6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites*. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 98-103).

RIBES NERO

NOME BOTANICO:

Ribes nigrum L. (Saxifragaceae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Flavonoidi (rutina, glicosidi della miricetina e della isoramnetina). Tannini. Altri (olio essenziale, oligosaccaridi, diterpeni).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività antiinfiammatoria ed antiallergica.

IMPIEGO CLINICO:

Disturbi allergici delle vie respiratorie (asma bronchiale, riniti). Eczemi e dermatiti da contatto. Malattie reumatiche.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 262 mg (titolato al 3.8% in *derivati flavonici totali calcolati come rutina*; metodo di determinazione: Farmacopea Francese) corrispondente a 10 mg di principi attivi;
3 opercoli al di, pari ad una posologia di 30 mg/die di *derivati flavonici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le foglie di Ribes nero contengono **flavonoidi** come componenti principali, soprattutto derivati della rutina, della isoqueracetina e del kempferolo; sono stati inoltre identificati anche glicosidi della miricetina e dell'isoramnetina⁷⁷⁵. Poco si conosce con esattezza degli altri componenti: è stata riportata la presenza di olio essenziale, proantocianidine⁷⁷⁶, oligosaccaridi, diterpeni, acido ascorbico, enzimi, etc⁷⁷⁷.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività farmacologiche e terapeutiche descritte per le foglie di Ribes nero sono:

Medicina popolare. Le foglie di Ribes nero vengono tradizionalmente impiegate per aumentare la diuresi, nelle sindromi infiammatorie sistemiche e locali, nelle sindromi allergiche; inoltre, contro le malattie reumatiche, la gotta, le tossi convulsive e l'asma bronchiale.

Attività antiinfiammatoria ed antiallergica. Le foglie di Ribes nero utilizzate nella moderna fitoterapia per le loro proprietà antiallergiche ed antiflogistiche.

L'estratto di foglie di *Ribes nigrum* è dotato di attività antinfiammatoria nell'edema da carragenina nel ratto, comparabile – secondo alcuni AA – a quella dell'indometacina; al contrario dell'indometacina, però, l'estratto sarebbe privo di attività ulcerogena e presenterebbe rispetto a questo farmaco un rapporto rischio/beneficio decisamente superiore⁷⁷⁸.

Non è noto il meccanismo di azione del Ribes. L'attività è probabilmente dovuta ai flavonoidi, in particolare alla rutina; inoltre, la contemporanea presenza di sostanze steroidee, quali il lanosterolo, conferirebbero alla droga una attività cortisonosimile.

Il Ribes riduce la chemotassi leucocitaria ed ha una azione di stabilizzazione sulle membrane cellulari. Inoltre riduce la produzione di istamina e di chinine da parte dei mastociti, soprattutto grazie ad una netta riduzione della loro degranulazione. Il Ribes agisce anche sulle cellule immunocompetenti, diminuendo la produzione di IgE, senza modificare in alcun modo l'elaborazione delle altre immunoglobuline⁷⁷⁹.

⁷⁷⁵ Le Lous J, Majoie B, Morinier JL, Wulfert E. The flavonoids of *Ribes nigrum*. *Ann Pharm Franc* 1975; 33: 393-9.

⁷⁷⁶ Lecomte J. Pharmacological properties of anthocyanosides from *Ribes nigrum* in rats. *Therapie* 1974; 29: 295-302.

⁷⁷⁷ Tits M, Poukens P, Angenot L, Dierckxsens Y. Institut de Pharmacie, Universite de Liege, Belgium. Thin-layer chromatographic analysis of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1992; 10: 1097-100.

⁷⁷⁸ "A hydroalcoholic extract of black currant (*Ribes nigrum*) leaves was tested on carrageenan-induced rat paw oedema. Pharmacological activity was compared with indomethacin and niflumic acid using acute and chronic (21 or 28 days) oral treatment. **Black currant extract and lyophilisate revealed significant anti-inflammatory activity comparable to that seen with the reference substances**, but without their ulcerogenic potential, even at high doses during chronic treatment" (Declume C. Laboratoire de Pharmacologie, Faculte des Sciences Pharmaceutiques, Universite Paul-Sabatier, Toulouse, France. *Anti-inflammatory evaluation of a hydroalcoholic extract of black currant leaves (Ribes nigrum)*. *J Ethnopharmacol* 1989; 27: 91-8).

⁷⁷⁹ Sannia A. *Formulario pratico di fitoterapia*. Tecnicne Nuove, pag. 163.

Merita infine di essere ricordato che il *Ribes nigrum* contiene antocianine e polifenoli ad attività antiossidante ed inibenti il sistema xantina/xantina ossidasi⁷⁸⁰, ed anche questo effetto potrebbe contribuire all'attività antiinfiammatoria ed antiallergica.

Questo insieme di attività giustificano l'impiego delle foglie di Ribes nelle sindromi infiammatorie sistemiche e locali, soprattutto a livello respiratorio e digestivo, nelle sindromi allergiche, nella oculorinite allergica stagionale, nella cefalea vasomotoria, nel reumatismo articolare e nell'asma bronchiale⁷⁸¹.

⁷⁸⁰ Costantino L, Albasini A, Rastelli G, Benvenuti S. Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università di Modena, Italy. Activity of polyphenolic crude extracts as scavengers of superoxide radicals and inhibitors of xanthine oxidase. *Planta Med* 1992; 58: 342-4.

⁷⁸¹ Racz-Kotilla E, Racz G. *Planta Medica* 1977; 32: 110-114.

ROSA CANINA

NOME BOTANICO:

Rosa canina L. (Rosaceae)

PARTI USATE:

Frutti (cinorroidi) privati dei semi.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Vitamina C (acido ascorbico). Carotenoidi. Acidi organici. Glucosidi polifenolici. Tannini. Pectine. Sali minerali.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Le azioni della *Rosa canina* sono quelle tipiche della vitamina C e delle altre sostanze antiossidanti presenti nel fitocomplesso.



IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica di vitamina C. Sindromi influenzali.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 320 mg, 4 opercoli al dì.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La Rosa canina contiene principalmente acido L-ascorbico (**vitamina C**). Il DAB 9 richiede un contenuto minimo dello 0,3%. La droga contiene inoltre pectine, tannini, zuccheri, acidi organici e sali minerali. Le sostanze coloranti rosse e gialle sono costituite soprattutto da carotenoidi (prevalentemente diversi isomeri della rubixantina, della licopina e del β-carotene, di cui soltanto l'ultimo è un precursore della vitamina A); procianidoli (B₁, B₂, B₃, B₄) e catechine⁷⁸²; tracce di flavonoidi e di antociani (Wichtl, 1993; pag. 424-426).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Rosa canina* sono:

Medicina popolare. Le preparazioni a base di falsi frutti di *Rosa canina* vengono tradizionalmente utilizzate come coadiuvante nel trattamento e nella profilassi di stati febbrili da raffreddamento e nel trattamento di carenze di vitamina C. I cinorroidi della *Rosa canina* vengono inoltre tradizionalmente utilizzati come blandi astringenti intestinali. La ricchezza in flavonoidi ed in carotenoidi giustifica infine l'uso topico dei preparati della droga nel trattamento emolliente e protettivo della pelle, specie in presenza di disfunzioni vasali.

Integrazione dietetica di vitamina C. La *Rosa canina* è emersa da una indagine epidemiologica fra i consumatori di fitoterapici, come uno dei composti più utilizzati e con maggior successo⁷⁸³.

Oggi, i segni “classici” di carenza di vitamina C (“scorbuto”) appartengono – quasi completamente – alla storia della medicina. Tuttavia, situazioni carenziali di vitamina C non sono oggi meno frequenti che nel secolo scorso, e sono, in alcuni casi, legate a condizioni peculiari dello sviluppo tecnologico-industriale del XX secolo. Anche se clinicamente non manifeste, queste situazioni devono essere identificate e corrette per le conseguenze negative che possono avere sull'organismo, ma è possibile identificarle e correggerle solo conoscendole e, quindi, sospettandone l'esistenza nei soggetti a rischio. La vitamina C (acido ascorbico) è un composto indispensabile per il normale svolgimento di importanti processi biologici, quali la sintesi di ormoni corticosurrenalici; la trasformazione di acido folico in acido folinico e della transferrina in ferritina; il metabolismo e l'eliminazione di farmaci; la sintesi di noradrenalina e di sostanze intercellulari, come collagene, matrice ossea e dentaria, cemento intercellulare, *etc.* Inoltre, la vitamina C ha un ruolo importante nelle risposte immunitarie allo stress e alle infezioni batteriche e virali.

L'assunzione di vitamine può essere considerata generalmente soddisfacente nelle società moderne, specialmente in presenza di diete quali- e quantitativamente sufficienti e di una adeguata educazione sanitaria. Tuttavia, in alcune fasce della popolazione possono venirsi a creare situazioni di carenza vitaminica, per motivi diversi, che vanno da una dieta quali- e quantitativamente insufficiente, ad una minore attenzione nella scelta degli alimenti, a processi fisiologici e/o patologici in atto che possono richiedere un supplemento di

⁷⁸² Osmiansky J, Bourzeix M, Heredia H. Bull. Liaison groupe Polyphenols 1986; 13: 488-490.

⁷⁸³ Brown JS, Marcy SA. School of Nursing, Oregon Health Sciences University, Portland 97201. The use of botanicals for health purposes by members of a prepaid health plan. Research in Nursing and Health 1991; 14: 339-50.

vitamine specifiche per la malattia. La sostituzione di alcuni alimenti con l'alcool e, quindi, una dieta squilibrata quali- e quantitativamente, può determinare una carenza di vitamina C negli alcolisti.

Il fumo di tabacco contiene composti, capaci di stimolare la produzione di radicali liberi e, quindi, di consumare vitamina C. Si calcola che il fabbisogno di vitamina C del fumatore abituale sia da 2 a 3 volte superiore a quello di un analogo soggetto non-fumatore⁷⁸⁴. Lo stato nutrizionale dei fumatori può essere poi compromesso da una dieta inadeguata perché - come dimostrano alcuni studi epidemiologici - il fumatore ha una minor tendenza al consumo di frutta e verdura⁷⁸⁵.

Lo stress, l'esposizione prolungata al freddo e l'esercizio fisico provocano un aumento dell'attività ossidativa del plasma e la vitamina C può risultare utile in questi casi. Indagini cliniche hanno poi dimostrato che la carenza di vitamina C può rappresentare un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica^{786,787}. Anche lo sviluppo della cataratta sembra influenzata dall'attività antiossidante dell'organismo, e l'uso regolare di composti ad attività antiossidante, quale l'acido ascorbico, può contribuire a prevenire di uno dei più comuni problemi dell'anziano⁷⁸⁸.

⁷⁸⁴ "The recent scientific literature indicates that beyond merely protecting against scurvy vitamin C contributes to many aspects of human health. The main areas of research reviewed include: **1. Vitamin C requirements of smokers. The data indicate that the vitamin C requirement of smokers is higher by at least 60 mg per day (up to 140 mg per day) than that of nonsmokers**" (Weber P; Bendich A; Schalch W. *Vitamin C and human health: a review of recent data relevant to human requirements*. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66: 19-30).

⁷⁸⁵ "Differences in dietary and supplementary intake of antioxidants were determined between different categories of smokers and never-smokers... Men who smoked > 20 cigarettes/day had significantly lower intakes of β-carotene and especially ascorbic acid compared to those who never smoked, resulting from an almost 60% lower fruit intake. Moderate and heavy smoking women also had lower ascorbic acid and fruit intake but differences were not as large as in men... Male heavy smokers not only have a lower dietary antioxidant intake than never-smokers, but additionally seem to use supplementation relatively infrequently" (Zondervan KT; Ocke MC; Smit HA; Seidell JC. *Do dietary and supplementary intakes of antioxidants differ with smoking status?* *Int J Epidemiol* 1996; 25: 70-9).

⁷⁸⁶ "**Vitamin C deficiency, as assessed by low plasma ascorbate concentration, is a risk factor for coronary heart disease**" (Nyyssonen K; Parvinen MT; Salonen R; Tuomilehto J; Salonen JT. *Vitamin C deficiency and risk of myocardial infarction: prospective population study of men from eastern Finland*. *BMJ* 1997; 314: 634-8).

⁷⁸⁷ "**The heart is the most susceptible of all the organs to premature aging and free radical oxidative stress. Clinical research has clearly documented the role of free radical damage and the progression of numerous degenerative diseases, particularly cardiovascular disease...** The effects of antioxidant nutrients have been extensively evaluated in epidemiological, population, and clinical studies. **Phytonutrients such as the natural flavonoids and carotenoids found in fresh fruits and vegetables or vitamins C, E, and β-carotene have powerful antioxidant effects...** Thus, the combination of a healthy diet supplemented with antioxidants and phytonutrients may be useful in the prevention and promotion of optimum cardiovascular health" (Sinatra ST; DeMarco J. *Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage*. *Conn Med* 1995; 59: 579-88).

⁷⁸⁸ "Senile cataract indicates the opacity of ocular lenses occurring in old and especially in very old people. Aging and smoking appear to be the greatest risk factors for the development of lens opacities. **The sufficient antioxidant protection of young lenses decreases with the aging process**. Consequently, the importance of other protective factors increases. **Nutritional factors, particularly vitamins with antioxidant properties, may influence the development of senile cataracts in the ocular lens**. Meanwhile an association between the supply with vitamin C, E and β-carotene and the risk of cataract development was demonstrated in animal studies and also in an increasing number of epidemiological studies. **These epidemiological studies mainly support the hypothesis that higher vitamin intakes reduce the risk of developing cataracts in old age. The antioxidant properties of the named nutrients give a plausible explanation for the mechanism of cataractogenesis**. On the basis of the present data definitive recommendation, necessary for cataract prevention

E' cognizione comune, inoltre, che una carenza di vitamina C – spesso dovuta ad uno scarso consumo di frutta e verdura – ha ripercussioni negative sull'igiene orale e sulle condizioni trofiche gengivali e dentali⁷⁸⁹.

Situazioni carenziali sono state segnalate nei neonati sottoposti ad allattamento artificiale; nell'artrite reumatoide giovanile; nell'anemia falciforme; nella gastrite atrofica; in gravidanza; nei soggetti immunodepressi; nelle persone anziane affette da demenza senile e nella malattia di Alzheimer; in corso di nutrizione parenterale totale; nel trattamento di lungo termine con farmaci antiepilettici.

Non solo vitamina C. Le droghe vegetali contengono di norma una pluralità di principi attivi, dalle cui attività integrate deriva l'efficacia terapeutica del fitocomplesso stesso. L'errore nel quale molti AA sembrano cadere, è quello di voler riferire ad un solo componente le diverse attività di un fitocomplesso esercitate invece da più sostanze interagenti fra loro.

Nel caso della *Rosa canina*, oltre alla vitamina C, sono presenti nella droga molti altri componenti che contribuiscono all'efficacia terapeutica globale; fra questi, meritano di essere considerati, oltre ai sali minerali, ai numerosi acidi organici e alle pectine, i β-caroteni ed i composti polifenolici, che con la loro attività antiossidante agiscono da rigeneratori di sistemi ossidriduttivi, quali appunto il sistema acido ascorbico-acido deidroascorbico. L'attività della vitamina C contenuta nella *Rosa canina* è pertanto amplificata e completata dalla presenza di questi componenti.

can not yet be established. Some results seem to support higher recommendations" (*Heseker H. Antioxidative vitamins and cataracts in the elderly. Z Ernahrungsphysiol 1995; 34: 167-76*).

⁷⁸⁹ *Fontana M. Vitamin C (ascorbic acid): clinical implications for oral health: a literature review. Compendium 1994; 15: 916-920.*

SPIRULINA

NOME BOTANICO:

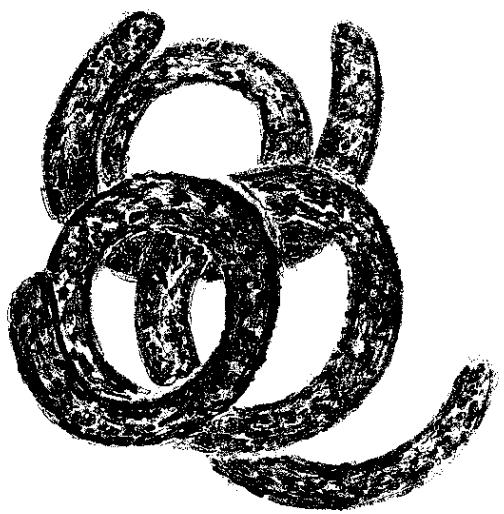
Spirulina maxima L. (Cyanophyceae)

PARTI USATE:

Tallo.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Proteine di alto valore biologico (ricche in aminoacidi essenziali). Sali minerali ed oligoelementi. Vitamine (tra cui vitamina B₁₂). Acidi grassi poliinsaturi (PUFA).



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Integrazione di aminoacidi essenziali. Integrazione di sali minerali ed oligoelementi (Fe, P, Ca, Mn, Mg, Zn, K); di vitamine (in particolare cianocobalamina o vitamina B₁₂); di acidi grassi poliinsaturi.

IMPIEGO CLINICO:

Integrazione dietetica in regimi ipocalorici o comunque non equilibrati (ottima fonte di vitamina B₁₂ nelle diete vegetariane). Come complemento alla dieta in caso di pratica di attività sportive.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

FITOCOMPLESSO TOTALE: opercolo da 220 mg (titolato al 50% in *proteine*; metodo di determinazione: Kjeldal) corrispondente a 110 mg di proteine; 6 opercoli al dì, pari ad una posologia di 660 mg/die di *proteine*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Le Cyanophyceae o Alghe azzurre sono alghe unicellulari, spiraliformi, dello spessore di un centesimo di millimetro e della lunghezza di un quarto di millimetro. La colonia, composta da miliardi di individui, trova il suo habitat ottimale nelle acque calde tropicali e subtropicali, ricche di bicarbonato di sodio. Le Spiruline sono alghe di eccezionale valore nutritivo: contengono **proteine di alto valore biologico**, ricche in aminoacidi essenziali; una quantità notevolissima di **sali minerali**; numerosi **oligoelementi**; praticamente tutte le **vitamine**⁷⁹⁰.

La *Spirulina maxima* ha un **contenuto proteico pari al 65%**, che risulta superiore a quello di molti noti alimenti quali la carne ed il pesce (15-25%), i semi di soia (35%), il latte in polvere (35%), le noccioline (25%), le uova (12%), etc. Le proteine della Spirulina, nelle quali gli aminoacidi sono presenti in maniera quasi totale (18 su 22), appaiono infatti particolarmente ricche in **aminoacidi essenziali**, in particolare leucina (8.7%), valina (6.5%), isoleucina (5.6%), treonina (5.2%), lisina (4.7%)⁷⁹¹, ma anche di **aminoacidi non essenziali**, come acido glutammico (14.6%), acido aspartico (9.8%), alanina (7.6%), arginina (6.9%), etc⁷⁹².

La Spirulina contiene in pratica tutte le **vitamine** in quantità significative. Le più rappresentate (per ogni 10 g di alga) sono la vitamina A (23.000 UI, pari al 460% della RDA), la vitamina D (1.200 UI; 300% della RDA), la vitamina K (200 mg; 250% della RDA) e la **vitamina B₁₂** (20 µg; 330% della RDA)⁷⁹³.

Molti **sali minerali** ed **oligoelementi** sono presenti nella Spirulina: in particolare ferro (100 mg/100 g), anche in forma di ferredoxina⁷⁹⁴; manganese (5 mg%); cromo (250 µg%); selenio (100 µg%); magnesio (400 mg%); fosforo (800 mg%); calcio (700 mg%). Non è presente lo iodio.

⁷⁹⁰ Dillon JC, Phuc AP, Dubacq JP. Institut National Agronomique, Nutrition Humaine, Paris, France. *Nutritional value of the alga Spirulina*. World Review of Nutrition and Dietetics 1995; 77: 32-46.

⁷⁹¹ Clement G, Giddey C, Menzi R. *Amino acid composition and nutritive value of the alga Spirulina maxima*. Journal of the Science of Food and Agriculture 1967; 18: 497-501.

⁷⁹² Wu JF, Pond WG. *Amino acid composition and microbial contamination of Spirulina maxima, a blue-green alga, grown on the effluent of different fermented animal wastes*. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 1981; 27: 151-9.

⁷⁹³ Baianova IuI, Trubachev IN. *Comparative evaluation of the vitamin composition of unicellular algae and higher plants grown under artificial conditions*. Prikladnaia Biokhimia i Mikrobiologia 1981; 17: 400-7.

⁷⁹⁴ "The amino acid sequence of the *Spirulina maxima* ferredoxin was shown to be: H2N – Ala – Thr – Tyr – Lys – Val – Thr – Leu – Ile – Ser – Glu – Ala – Glu – Gly – Ile – Asn – Glu – Thr – Ile – Asp – Cys – Asp – Asp – Asp – Thr – Tyr – Ile – Leu – Asp – Ala – Ala – Glu – Glu – Ala – Gly – Leu – Asp – Leu – Pro – Tyr – Ser – Cys – Arg – Ala – Gly – Ala – Cys – Ser – Thr – Cys – Ala – Gly – Lys – Ile – Thr – Ser – Gly – Ser – Ile – Asp – Gln – Ser – Asp – Gln – Ser – Phe – Leu – Asp – Asp – Asp – Gln – Ile – Gln – Ala – Gly – Tyr – Val – Leu – Thr – Cys – Val – Ala – Tyr – Pro – Thr – Ser – Asp – Cys – Thr – Ile – Gln – Thr – His – Gln – Glu – Glu – Gly – Leu – Tyr – COOH. The *S. maxima* ferredoxin is the first prokaryote ferredoxin of the plant-algal type to be reported. A modification of the automated sequence determination of a peptide, which was extracted by the organic solvents used to remove excess reagents and the amino acid thiazoline, was utilized to complete the sequence of a 36 residue tryptic peptide" (Tanaka M, Haniu M, Yasunobu KT, Rao KK, Hall DO. *Modification of the automated sequence determination as applied to the sequence determination of the Spirulina maxima ferredoxin*. Biochemistry 1975; 14: 5535-40).

Infine, nella Spirulina sono presenti alcuni **acidi grassi poliinsaturi** di importante valore biologico⁷⁹⁵ (PUFA), quali l'acido γ -linolenico (1.35 g/100 g), l'acido palmitico (2.44 g%) e l'acido linoleico (0.97 g%).⁷⁹⁶

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per *l'Alga spirulina* sono:

Integrazione di diete ipocaloriche o non equilibrate. Per il suo contenuto in vitamine, minerali ed aminoacidi essenziali, la spirulina si presta all'integrazione di diete ipocaloriche – all'interno di programmi di riduzione del peso corporeo – o alla correzione di squilibri alimentari⁷⁹⁷. E' bene ricordare che nei Paesi industrializzati i processi di preparazione e conservazione del cibo possono condurre spesso ad un impoverimento dei principi nutritivi essenziali; la conseguenza più frequente è lo sviluppo di carenze vitaminiche o minerali, specialmente in alcune popolazioni particolari – come il bambino, l'anziano, la donna in alcune particolari fasi della vita, e tutti coloro che per varie ragioni servono una dieta squilibrata quali- e quantitativamente. In queste condizioni la spirulina può essere efficacemente utilizzata per integrare la mancanza di uno o più principi nutritivi.

Meritano un accenno alcuni lavori sperimentali, farmacologici e clinici, che dimostrano chiaramente come l'alga spirulina rappresenti da sola un efficiente apporto di vitamine liposolubili, come la vitamina A⁷⁹⁸ e la vitamina E⁷⁹⁹; e consenta di correggere adeguatamente una condizione carenzziale di vitamina B₁₂ nel bambino⁸⁰⁰. E' da

⁷⁹⁵ Hudson BJ, Karis IG. *The lipids of the alga Spirulina*. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1974; 25: 759-63.

⁷⁹⁶ Henrikson R. *Un superalimento ricco e nutriente per una salute super*. In: *Spirulina. La microalga che può aiutarci a ritrovare il benessere*. Tecniche Nuove, Milano, 1997, pag. 21 e seguenti.

⁷⁹⁷ "This study was designed to explore the nutritional value of proteins derived from algal biomasses of genus *Spirulina maxima*, with a view to the possible use of such proteins in human alimentation... **Our research was conducted in young growing rats, it provided confirmation of the validity of Spirulina as a protein source in terms of good weight gains** by the test animals and freedom from adverse effects, the same research, on the other hand, failed to confirm the effectiveness of these protein materials in reducing caloric intake: throughout the test period, indeed, feed consumption (hence caloric intake) was practically the same in the control lot and in animals receiving Spirulina protein" (Maranesi M, Barzanti V, Carenini G, Gentili P. *Nutritional studies on Spirulina maxima*. *Acta Vitaminologica et Enzymologica* 1984; 6: 295-304).

⁷⁹⁸ "Experiments were carried out to assess spirulina fusiformis-a blue green algae as a source of vitamin A in rats. In one experiment, the control rats were fed synthetic vitamin A and the experimental rats spirulina as the sole source of vitamin A. **The liver vitamin A concentration of spirulina -fed rats of both sexes was found to be significantly higher than that of the control rats...** The results of the two studies reported suggest that the algae spirulina can be a valuable source of vitamin A" (Annapurna VV, Deosthale YG, Bamji MS. *National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad. Spirulina as a source of vitamin A. Plant Foods for Human Nutrition* 1991; 41: 125-34).

⁷⁹⁹ "The effects of ingesting the alga *Spirulina maxima* on the storage and utilization of vitamins A and E were investigated by feeding diets containing 0, 2.7, 10.7, 18.7 and 26.7% *S. maxima* to male rats for 6 wk... **These data demonstrate that *S. maxima* can significantly alter the storage and utilization of vitamins A and E**" (Mitchell GV, Grunel E, Jenkins M, Blakely SR. *Division of Nutrition, Food and Drug Administration, Washington, DC 20204. Effects of graded dietary levels of Spirulina maxima on vitamins A and E in male rats*. *Journal of Nutrition* 1990; 120: 1235-40).

⁸⁰⁰ "The effect of algae (nori and spirulina) and fermented plant foods on the hematological status of vitamin B-12-deficient children was evaluated. Although rising plasma vitamin B-12 concentrations in children consuming

sottolineare che la Spirulina rappresenta una delle poche fonti vegetali di vitamina B₁₂; risulta pertanto un ottimo integratore in caso di diete vegetariane.

Alcuni AA hanno infine utilizzato l'alga spirulina come moderato agente ipocolesterolemizzante, per la attività sul metabolismo delle lipoproteine⁸⁰¹.

Attività sportiva. La spirulina trova un'altra indicazione elettiva nei soggetti che praticano regolarmente attività sportiva. E' noto infatti come un ottimale apporto di proteine di elevato valore biologico risulti essenziale nello svolgimento dell'attività fisica. E' noto inoltre come un esercizio fisico prolungato e ripetuto possa determinare un iperconsumo di vitamine ed oligoelementi; in queste situazioni è opportuno intervenire preventivamente prima che si manifesti una carenza clinicamente manifesta di principi nutritivi.

E' noto infine che un corretto apporto di proteine, sali minerali, oligoelementi e vitamine, incrementa l'efficienza dell'attività fisica.

Altre attività. Recenti ricerche sembrano allargare l'uso della spirulina ad altri settori terapeutici, oltre all'integrazione dietetica⁸⁰².

Alcuni AA. giapponesi hanno identificato nell'alga spirulina un polisaccaride – lo spirulano calcio – dotato di attività simile al cofattore eparinico II⁸⁰³ ed in grado di stimolare la produzione e la liberazione di attivatore tissutale del plasminogeno dalle cellule endoteliali vascolari. Gli stessi AA suggeriscono l'uso del polisaccaride nella prevenzione e nel trattamento di patologie occlusive vascolari⁸⁰⁴.

only plant foods (0.1-2.7 µg vitamin B-12/d) indicated that the vitamin B-12 was absorbed, elevated baseline values of mean corpuscular volume (MCV) further deteriorated. In contrast, MCV improved in children receiving fish containing 0.15-0.5 µg vitamin B-12/d or a vitamin B-12 supplement. Further studies on the specificity of current vitamin B-12 assays are warranted. **It seems unjustified to advocate algae and other plant foods as a safe source of vitamin B-12 because its bioavailability is questionable**" (Dagnelie PC, van Staveren WA, van den Berg H. Department of Human Nutrition, Wageningen Agricultural University, The Netherlands. Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable. *Amer J Clin Nutr* 1991; 53: 695-7).

⁸⁰¹ Chen LC, Chen JS, Tung TC. Effects of spirulina on serum lipoproteins and its hypocholesterolemic activities. *Journal of the Formosan Medical Association* 1981; 80: 934-42.

⁸⁰² "Spirulina, a unicellular filamentous blue-green alga has been consumed by man since ancient times in Mexico and central Africa. It is currently grown in many countries by synthetic methods. Initially the interest in Spirulina was on its nutritive value: it was found almost equal to other plant proteins. **More recently, some preclinical testing suggests it has several therapeutic properties such as hypocholesterolemic, immunological, antiviral and antimutagenic**" (Chamorro G, Salazar M, Favila L, Bourges H. *Toxicologia, Escuela Nacional de Ciencias Biologicas, Instituto Politecnico Nacional, Mexico, D.F. Pharmacology and toxicology of Spirulina alga. Revista de Investigacion Clinica* 1996; 48: 389-99).

⁸⁰³ "Calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide isolated from the blue-green alga Spirulina platensis, enhanced the antithrombin activity of heparin cofactor II (HC II) more than 10000-fold... **Ca-SP is therefore thought to be a unique sulfated polysaccharide which shows a strong antithrombin effect in an exclusively HC II-dependent manner**" (Hayakawa Y, Hayashi T, Hayashi K, Hayashi T, Ozawa T, Niiya K, Sakuragawa N. Department of Clinical Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. *Heparin cofactor II-dependent antithrombin activity of calcium spirulan. Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996; 7: 554-60).

⁸⁰⁴ "Calcium spirulan (Ca-SP), a novel sulfated polysaccharide isolated from the blue-green alga Spirulina platensis, has been found to have antiviral and heparin cofactor II-dependent antithrombin activities. We have obtained evidence that **Ca-SP is a potent inducer of tissue-type plasminogen activator (t-PA) production**. The addition of Ca-SP to a culture of IMR-90 human fetal lung fibroblasts increased t-PA concentrations in the conditioned medium, in a dose- and time-dependent manner, but in the cell lysate, t-PA concentrations were unchanged, suggesting that t-PA induced by Ca-SP is easily secreted into the conditioned medium" (Hayakawa Y, Hayashi T, Hayashi K, Ozawa T, Niiya K, Sakuragawa N. Department of Clinical Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Toyama, Japan. *Calcium spirulan as an inducer of tissue-type plasminogen activator in*

Lo stesso composto sarebbe attivo come antivirale sul virus dell'HIV⁸⁰⁵ e sul virus responsabile dell'*herpes labialis* (HSV-1)⁸⁰⁶.

Tollerabilità. Sono stati condotti specifici studi sull'animale per valutare eventuali effetti della spirulina sull'andamento della gravidanza e dell'allattamento. I risultati degli studi escludono effetti negativi sulla funzione riproduttiva⁸⁰⁷, e consentono l'uso della spirulina durante la gravidanza⁸⁰⁸.

human fetal lung fibroblasts. BBA 1997; 1997; 1355: 241-7).

⁸⁰⁵ Ayehunie S, Belay A, Baba TW, Ruprecht RM. Inhibition of HIV-1 replication by an aqueous extract of *Spirulina platensis* (*Arthrospira platensis*). *Laboratory of Viral Pathogenesis, Dana-Farber Cancer Institute, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 1998; 18: 7-12.*

⁸⁰⁶ “A sulfated polysaccharide named calcium spirulan (Ca-SP) has been isolated from a sea alga, *Spirulina platensis*, as an antiviral component... **These data indicate that Ca-SP is a potent antiviral agent against both HIV-1 and HSV-1**” (Hayashi K, Hayashi T, Kojima I. *Department of Virology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from Spirulina platensis: in vitro and ex vivo evaluation of anti-herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. AIDS research and Human Retrovirus 1996; 12: 1463-71.*

⁸⁰⁷ “To study the supplementary effect of Spirulina, pregnant rats were fed 5 different kinds of diets (casein, Spirulina, wheat gluten, Spirulina + wheat gluten, Spirulina -without additional vitamins and minerals), each providing 22% protein during the period of pregnancy... **Spirulina containing diet groups produced pups with birth weights comparable to those of casein. Spirulina appears to be a good dietary supplement during pregnancy**” (Kapoor R, Mehta U. *Department of Foods and Nutrition, Haryana Agricultural University, Hisar, India. Effect of supplementation of blue green alga (Spirulina) on outcome of pregnancy in rats. Plant Foods for Human Nutrition 1993; 43: 29-35).*

⁸⁰⁸ “The embryotoxic and fetotoxic potential of Spirulina was investigated in mice... **These results indicate that the feeding of pregnant mice with algae, up to a dietary level of 30 g/100, did not evoke any signs of embryotoxic effects**” (Chamorro G, Salazar M. *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas Instituto Politécnico Nacional (IPN) Mexico D.F., Mexico. Teratogenic study of Spirulina in mice. Archivos Latinoamericanos de Nutricion 1990; 40: 86-94.*

TARASSACO

NOME BOTANICO:

Taraxacum officinale Weber (Compositae)

PARTI USATE:

Radice.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Sesquiterpeni lattonici (eudesmanolidi e germacranolidi). Triterpeni. Acidi organici. Steroli. Inulina. Sali minerali (potassio).

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività coleretica e colagogna, eupeptica e stomachica. Attività diuretica ed antiurolitiasica.

IMPIEGO CLINICO:

Azione depurativa. Epatocolcistopatie e discinesie delle vie biliari. Condizioni di eccessiva ritenzione idrica.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 320 mg (titolato allo 0.094% in *sesquiterpenlattoni calcolati come diidrohelenalina acetato*; metodo di determinazione: spettrofotometrico) corrispondente a 0.3 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 1.2 mg/die di *sesquiterpenlattoni*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

I preparati a base di Tarassaco sono controindicati in soggetti con microcalcoli alla colecisti, in quanto agiscono come colecistocinetici, ed in soggetti sofferenti di ulcera peptica, in quanto stimolanti delle secrezioni gastriche.

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali, controindicazioni o altre particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali del *Taraxacum officinale* sono delle sostanze amare identificate nella letteratura meno recente col nome generico di "tarassacina". Si tratta di **sesquiterpeni lattonici**: gli **eudesmanolidi** (tetraidroredentina B e tarassacolide- β -D-glucopiranoside), i **germacranolidi** (i β -D-glucopiranosidi dell'acido 11,13-diidrotarassico, due composti scoperti recentemente), ed il tarassacoside, un derivato dell'acido p-idrossifenilacetico.

Sono inoltre presenti **triterpeni**, quali il tarassasterolo (α -lactucerolo), lo ψ -tarasestolo (isolactucerolo), i loro acetati e 16-idrossiderivati arnidiole e faradiolo, β -amirina; **steroli**, quali il sitosterolo, lo stigmasterolo; carotenoidi; xantofille; flavonoidi, quali l'apigenina-7-glucoside e la luteolina-7-glucoside; **acidi idrossicinnamici**, l'acido cicorico, l'acido monocaffeiltartarico e l'acido clorogenico⁸⁰⁹; carboidrati (nella radice): circa il 2% di **inulina**, la cui percentuale sale fino al 40% in autunno. Va inoltre menzionato l'elevato contenuto di **potassio** (nelle parti aeree sino al 4,5%)⁸¹⁰.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per il *Taraxacum officinale* sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* il Tarassaco è utilizzato come blando coleretico, diuretico, amaro eupeptico, come coadiuvante nel trattamento di epatopatie, colecistopatie e disturbi digestivi, soprattutto nelle difficoltà di digestione dei grassi. La droga è anche usata come "depurativo del sangue", come blando lassativo, nel trattamento della gotta e dei disturbi reumatici, nonché per eczemi ed altre affezioni cutanee (Wichtl, 1993; pag. 486-488).

Azione depurativa. Attività coleretica e colagoga. Epatocolcistopatie. L'azione coleretica e colagoga del Tarassaco è nota da molto tempo. I risultati di ricerche farmacologiche hanno dimostrato che il Tarassaco "può aumentare la secrezione biliare nel cane di circa 4 volte, esplicando un'azione coleretica oltre che colagoga. Tale attività venne confermata più tardi... l'estratto di Tarassaco aumenta la secrezione biliare nei ratti, ciò che dimostra che tale aumento è dovuto ad una stimolazione dell'attività seceratrice biliare e quindi ad un'azione coleretica e non soltanto colecistochinética... essendo i ratti privi di coleisti" (Benigni, 1963; pag. 1593-1599).

Per questa attività, il Tarassaco trova indicazione nei casi in cui necessita una generale azione depurativa dell'organismo, ad es. in seguito a diete squilibrate e ricche di grassi, in caso di lieve ipercolesterolemia, iperglicemia ed iperazotemia; inoltre, in alcune

⁸⁰⁹ "Three flavonoid glycosides: luteolin 7-glucoside and two luteolin 7-diglucosides were isolated from dandelion flowers and leaves together with free luteolin and chrysoeriol in the flower tissue. The hydroxycinnamic acids, chicoric acid, monocaffeyltartaric acid and chlorogenic acid were found throughout the plant and the coumarins, cichoriin and aesculin were identified in the leaf extracts. This represents the first report of free chrysoeriol (luteolin 3'-methyl ether) in *Taraxacum officinale* agg. An earlier provisional identification of chicoric acid, chlorogenic acid, cichoriin and aesculin in a phenolic survey of the tribe Cichorieae is confirmed. Chicoric acid and the related monocaffeyltartaric acid were found to be the major phenolic constituents in flowers, roots, leaves and involucral bracts and also in the medicinal preparations tested. Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medicinal preparations of *Taraxacum officinale*" (Williams CA, Goldstone F, Greenham J. Department of Botany, University of Reading, Berks, U.K. *Phytochemistry* 1996; 42: 121-7).

⁸¹⁰ *Mineral components of dandelion leaves.* Popov AI, Gromov KG. *Voprosy Pitaniia* 1993; 3: 57-8.

colecistopatie atoniche e nelle dispepsie biliari, dovute ad una ridotta produzione di bile o ad un rallentato svuotamento della colecisti.

Le indicazioni della Commissione E Tedesca per il Tarassaco sono: “alterazioni del flusso biliare; per stimolare la diuresi; inappetenza e dispepsie”.

Attività diuretica ed antiurolitiasica. Il Tarassaco possiede una buona azione diuretica, risultando utile nel trattamento della ritenzione idrica, anche associata a obesità e cellulite. Più recentemente, alcuni AA hanno condotto uno screening per valutare il potenziale terapeutico del *Taraxacum officinale* e di altri fitocomplessi come diuretico e nel trattamento dell’urolitiasi: il monitoraggio dei principali fattori di rischio di urolitiasi (calciuria, citraturia, fosfaturia, pH urinario e diuresi) ha mostrato un benefico effetto del fitocomplesso, probabilmente riferibile ad una blanda azione diuretica e disinettante⁸¹¹.

⁸¹¹ Grases F, Melero G, Costa-Bauza A, Prieto R, March J G. Department of Chemistry, University of Balearic Islands, Palma de Mallorca, Spain. Urolithiasis and phytotherapy. International Urology and Nephrology 1994; 26: 507-11.

THE VERDE

NOME BOTANICO:

Camelia sinensis Kuntze (Theaceae)

PARTI USATE:

Foglia.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Basi puriniche: caffeina (o teina), teofillina, teobromina, aminofillina. Composti polifenolici: catechine (flavan-3-oli), flavonoli e loro glicosidi, acidi fenolici, tannini idrolizzabili.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione dimagrante per aumento della termogenesi. Azione diuretica. Azione antiossidante.



IMPIEGO CLINICO:

Sovrappeso, obesità. Condizioni edematose e di ritenzione idrosalina.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 280 mg (titolato al 3.21% in *caffeina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 9 mg di principio attivo;
4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 36 mg/die di *caffeina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Il The verde può produrre modesti effetti di stimolazione centrale, si consiglia pertanto di assumere il prodotto al mattino e/o nel primo pomeriggio. I preparati a base di The verde contengono caffeina; presentano pertanto le medesime controindicazioni della stessa.
Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

La principale differenza fra il The verde (o the vergine) ed il The nero consiste nel metodo di essiccazione della droga. Mentre per la preparazione del The nero le foglie subiscono un processo di fermentazione che trasforma le catechine presenti in teaurigenine, con formazione di sostanze aromatiche, nel caso del The verde non avviene alcuna fermentazione ed il contenuto in polifenoli rimane inalterato.

I componenti di maggiore interesse farmacologico del The verde sono i polifenoli e le basi puriniche, rappresentate soprattutto dalla **caffeina** (o teina). Tra i numerosi **composti polifenolici** (25-35%) prevalgono le **catechine** (flavanoli), contenute in ragione del 20-30%. Il più noto e studiato di questi composti è l'epigallocatechina gallato, uno dei principali componenti della frazione polifenolica del the verde; altri composti presenti in percentuali minori sono l'epigallocatechina, l'epicatechina e l'epicatechina gallato⁸¹². Sono inoltre presenti **flavonoli** e **flavonglicosidi** (kempferolo, queracetina, miracetina e loro glicosidi) in misura del 3-4%, e piccole quantità di acidi fenolici, tannini idrolizzabili, saponine.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il fitocomplesso di *Camelia sinensis* sono:

Medicina popolare. Il consumo dell'infuso di foglie di The è secondo nel mondo solo a quello dell'acqua. Oltre ad essere una bevanda molto gradevole, il The è però anche una pianta medicinale di grande interesse, tradizionalmente utilizzata per millenni dalla medicina Cinese come stimolante, diuretico e astringente intestinale.

Azione sul metabolismo basale e sul peso corporeo. La somministrazione di metilxantine (4-8 mg/kg) in soggetti normali od obesi stimola il metabolismo basale, l'idrolisi dei trigliceridi (lipolisi) e, conseguentemente, la concentrazione degli acidi grassi liberi nel plasma e la loro β-ossidazione nei tessuti periferici. Il the verde – con i suoi principali componenti, le metilxantine e le catechine – viene frequentemente utilizzato nella dieta di soggetti che seguono programmi di riduzione del peso corporeo. Le metilxantine, e in particolare la caffeina, stimolano la muscolatura striata, aumentandone la forza di contrazione e diminuendo il senso di fatica muscolare, con un effetto glicogenolitico e lipolitico che favorisce la disponibilità muscolare di glucosio ed acidi grassi (*U.S. AHFS, Drug Information, Ed. 1996, pp. 1678-1679*).

Inoltre, alcune catechine avrebbero la capacità di inibire le α-amilasi e potrebbero con questo meccanismo contribuire ad una sensibile riduzione dell'assorbimento intestinale dei carboidrati e, quindi, del peso corporeo⁸¹³.

⁸¹² “(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG), the main constituent of green tea, and green tea extract show growth inhibition of various cancer cell lines, such as lung, mammary, and stomach... Since green tea extract contains various tea polyphenols, such as EGCG, (-)-epigallocatechin (EGC), (-)-epicatechin gallate (ECG), and (-)-epicatechin (EC), the inhibitory potential of each tea polyphenol on the growth of a human lung cancer cell line, PC-9 cells, was first examined... These results provide new insights into the mechanisms of action of EGCG and green tea extract as cancer-preventive agents in humans” (*Okabe S, Suganuma M, Hayashi M, Sueoka E, Komori A, Fujiki H. Saitama Cancer Center Research Institute. Mechanisms of growth inhibition of human lung cancer cell line, PC-9, by tea polyphenols. Jap J Cancer Res 1997; 88: 639-43*).

⁸¹³ “Tea catechins undergo various metabolic changes after they are taken orally, though a large percentage are excreted intact with the feces. Epidemiological studies suggest a protective effect of tea against various human

Attività tonica e stimolante. L'attività stimolante del The verde sul sistema nervoso centrale (SNC), attribuibile alla presenza di caffeina, è responsabile dell'azione tonica generale del fitocomplexo, utile in tutti i casi di astenia psicofisica.

Azione diuretica. Le metilxantine, specialmente la teofillina, fanno aumentare la produzione di urina e potenziano l'escrezione di acqua ed elettroliti. Il meccanismo di azione delle metilxantine non è completamente noto; soprattutto, non è chiaro quanto contribuiscono all'azione diuretica gli effetti delle metilxantine sull'apparato cardiovascolare e quanto gli eventuali effetti diretti sul parenchima renale. Studi di farmacologia dimostrano che la teofillina aumenta la velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso ematico renale, specialmente nella midollare. Nell'uomo, invece, l'infusione di aminofillina sembra inibire il riassorbimento di soluti sia nel nefrone prossimale sia nel segmento diluente senza provocare una variazione apprezzabile né della velocità di filtrazione glomerulare né della velocità del flusso ematico renale totale⁸¹⁴.

Azione antiossidante, antimutagena e anticancerogena. I numerosi composti polifenolici del The verde possiedono una notevole attività antiossidante. Le catechine hanno attività antimutagena e anticancerogena⁸¹⁵, ed alcuni AA riferiscono all'azione protettiva delle catechine l'osservazione che l'incidenza di tumori è inferiore nelle popolazioni che fanno un uso abbondante del the⁸¹⁶. Gli stessi AA sostengono che la somministrazione di larghe dosi di the verde è in grado di migliorare la prognosi di vita in donne operate per tumore della mammella di stadio I e II⁸¹⁷.

cancers, including colon and rectum. The bactericidal property of tea catechins plays several roles in the digestive tract. In the small intestine, **catechins inhibit α -amylase activity**, and a certain amount is absorbed into the portal vein. Although catechins are bactericidal, they do not affect lactic acid bacteria. Including tea catechins in the diet for several weeks decreases putrefactive products and increases organic acids by lowering pH. These changes were achieved in tube-fed patients by administering 100 mg of tea catechins (equivalent to a cup of green tea) three times daily with meals for 3 weeks. When catechin administration ceased, the effects reversed after 1 week. Catechins should be considered further in colon carcinogenesis studies" (*Hara Y. Food Research Institute, Mitsui Norin Co., Ltd., Shizuoka Pref., Japan. Influence of tea catechins on the digestive tract. J Cell Biochem 1997; 27 (Supplement): 52-8*).

⁸¹⁴ Rall TW. Farmaci usati nel trattamento dell'asma. Le metilxantine, il cromoglicato e altri agenti. In: Goodman & Gilman, Le Basi Farmacologiche della Terapia. Zanichelli, 8° Edizione, Bologna, 1990, pag. 570-572.

⁸¹⁵ Paschka AG, Butler R, Young CY. Department of Urology, Mayo Clinic/Foundation, Rochester, MN 55905, USA. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Letters 1998; 130: 1-7*.

⁸¹⁶ "Green tea is now an acknowledged cancer preventive in Japan... **Cancer onset of patients who had consumed over 10 cups of green tea per day was 8.7 years later among females and 3.0 years later among males, compared with patients who had consumed under three cups per day.** The mechanisms of action of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) were briefly discussed with regard to inhibition of tumor necrosis factor- α (TNF- α) release" (*Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Sueoka N, Komori A, Sueoka E, Kozu T, Tada Y, Suga K, Imai K, Nakachi K. Saitama Cancer Center Research Institute, Ina, Kitaadachi-gun, Saitama 362, Japan. Cancer inhibition by green tea. Mutation Research 1998; 402: 307-10*).

⁸¹⁷ "Inhibitory effects of green tea on carcinogenesis have been investigated in numerous laboratory studies using (-)-epigallocatechin gallate (EGCG) or crude green tea extract, and there is also some epidemiologic evidence... **Our results indicate that increased consumption of green tea prior to clinical cancer onset is significantly associated with improved prognosis of stage I and II breast cancer**, and this association may be related to a modifying effect of green tea on the clinical characteristics of the cancer" (*Nakachi K, Suemasu K, Suga K, Takeo T, Imai K, Higashi Y. Department of Epidemiology, Saitama Cancer Center Research Institute. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. Jpn J Cancer Res 1998; 89: 254-61*).

Attività sull'apparato cardiovascolare. In maggior misura del caffè la pianta può anche contare su di una possibile *azione coronarodilatatrice* tipica della teofillina; l'infuso di the potrebbe dunque trovare idonea applicazione quale blando rimedio coadiuvante nella prevenzione e nella cura degli accessi stenocardici e quale diuretico nelle forme cardiache con stasi (Riva, 1995, pag. 371).

Sia gli estratti di the verde che le catechine (flavan-3-oli) producono inoltre una diminuzione della pressione ematica⁸¹⁸ e della glicemia *in vivo*⁸¹⁹, inibiscono l'aggregazione piastrinica *in vitro*⁸²⁰, riducono la proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce di arteria rallentando la formazione di una placca aterosclerotica⁸²¹, e così risultano attivi nel prevenire i rischi di patologie coronarie⁸²² e cardiovascolari in genere⁸²³.

⁸¹⁸ Yokozawa T, Oura H, Sakanaka S, Ishigaki S, Kim M. *Depressor effect of tannin in green tea on rats with renal hypertension*. Biosci Biotechol Biochem 1994; 58: 855-858.

⁸¹⁹ Hatsumoto N, Ishigaki F, Ishigaki A, Iwashina H, Hara Y. *Reduction of blood glucose levels by tea catechin*. Biosci Biotechol Biochem 1993; 57: 525-527.

⁸²⁰ "The effect of hot water extract of green tea on the collagen-induced aggregation of washed rabbit platelets was examined. **The extract lowered submaximal aggregation and prolonged the lag time in a dose-dependent manner**. After fractionation of the extract, it was revealed that **the tea catechins (tannins) are active principles for inhibition and that ester-type catechins are more effective than free-type catechins**. One of the ester type catechins, epigallocatechin gallate (EGCG), suppressed the collagen-induced platelet aggregation completely at the concentration of 0.2 mg/ml (= 0.45 mM). Comparing IC₅₀ values of EGCG and aspirin it was found that the potency of EGCG is comparable to that of aspirin. Thrombin- and platelet activating factor (PAF)-induced aggregation was also inhibited by EGCG. The elevation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) level was not observed in EGCG treated platelets" (Sagesaka-Mitane Y, Miwa M, Okada S. *Ito-en Central Research Institute, Shizuoka, Japan. Platelet aggregation inhibitors in hot water extract of green tea*. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1990; 38: 790-3).

⁸²¹ "The effects of a component of green tea on the proliferation of smooth muscle cells were measured... **When green tea tannin mixture was added to the medium of cultured smooth muscle cells, it suppressed the proliferation of the cells dose-dependently**. Similarly to the effects of the green tea tannin mixture, (-)-epigallocatechin 3-O-gallate, its main ingredient, had an inhibitory effect on smooth muscle cell proliferation at a low concentration. (-)-Epicatechin 3-O-gallate was also an effective component. Among four types of gallate-free tannin, (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin, and (+)-catechin showed significant dose-dependent inhibition of smooth muscle cell proliferation. However, caffeine and theanine were found to have no such action" (Yokozawa T, Oura H, Nakagawa H, Sakanaka S, Kim M. *Research Institute for Wakan-Yaku, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan. Effects of a component of green tea on the proliferation of vascular smooth muscle cells*. Biosci Biotechnol Biochem 1995; 59: 2134-6).

⁸²² Imai K, Nakachi K. *Cross sectional study of effects of drinking green tea on cardiovascular and liver diseases*. Br Med J 1995; 310: 693-696.

⁸²³ "Flavonoids are polyphenolic antioxidants naturally present in vegetables, fruits, and beverages such as **tea** and wine. *In vitro*, flavonoids inhibit oxidation of low-density lipoprotein and reduce thrombotic tendency... We measured the content in various foods of the flavonoids quercetin, kaempferol, myricetin, apigenin, and luteolin. We then assessed the flavonoid intake of 805 men aged 65-84 years in 1985 by a cross-check dietary history, the men were then followed up for 5 years. Mean baseline flavonoid intake was 25.9 mg daily. **The major sources of intake were tea (61%), onions (13%), and apples (10%)**. Between 1985 and 1990, 43 men died of coronary heart disease. Fatal or non-fatal myocardial infarction occurred in 38 of 693 men with no history of myocardial infarction at baseline. **Flavonoid intake (analysed in tertiles) was significantly inversely associated with mortality from coronary heart disease (p for trend = 0.015) and showed an inverse relation with incidence of myocardial infarction, which was of borderline significance (p for trend = 0.08)**. The relative risk of coronary heart disease mortality in the highest versus the lowest tertile of flavonoid intake was 0.42 (95% CI 0.20-0.88)... **Intakes of tea, onions, and apples were also inversely related to coronary heart disease mortality**... Flavonoids in regularly consumed foods may reduce the risk of death from coronary heart disease in elderly men" (Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. *National Institute of Public Health and Environment Protection, Bilthoven, Netherlands. Dietary antioxidant flavonoids*

Alcuni Autori riferiscono anche di una attività antiaterosclerotica delle catechine e consigliano l'uso del thé nella prevenzione dell'aterosclerosi⁸²⁴. L'attività antiaterosclerotica delle catechine - la A(-)-epicatechina e la (-)-epigallocatechina - sembra mediata, in parte da un ridotto assorbimento dei lipidi a livello intestinale⁸²⁵, in parte da una ridotta ossidazione delle lipoproteine LDL⁸²⁶. Gli effetti delle catechine sono stati recentemente confermati da un ampio studio epidemiologico che ha dimostrato una relazione inversa fra consumo di thé e livelli plasmatici di colesterolo e di lipoproteine LDL⁸²⁷.

and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. Lancet 1993; 342: 1007-11).

- ⁸²⁴ “Since Lou Fu-qing et al first reported that tea had effect on the prevention of atherosclerosis (AS) in the 1960s, we have conducted experimental and clinical studies, and found that **tea-pigment (TP) could reduce blood coagulability, increase fibrinolysis, prevent platelet adhesion and aggregation, and decrease cholesterol content in aortic walls in vivo** ($P<0.01$). In addition, TP was shown to inhibit the proliferation of cultured human aortic smooth muscle cells in normal and elevated LDL circumstance *in vitro*, and decreased the level of T x B2 in platelet-rich plasma and remote myocardial infarction patients. TP can be used in the prevention of AS” (Lou FQ, Zhang MF, Zhang XG, Liu JM, Yuan WL. *A study on tea-pigment in prevention of atherosclerosis. Chin Med J 1989; 102: 579-83.*)
- ⁸²⁵ “A(-)-epicatechin (EC) and (-)-epigallocatechin (EGC) mixture and a mixture of their gallates (ECG and EGCG, respectively) markedly lowered lymphatic cholesterol absorption... **These results clearly show that tea catechins, in particular their gallate esters, effectively reduce cholesterol absorption from the intestine by reducing solubility of cholesterol in mixed micelles. The observation accounts for the hypocholesterolemic effect of tea catechins**” (Ikeda I, Imasato Y, Sasaki E, Nakayama M, Nagao H, Takeo T, Yayabe F, Sugano M. *Tea catechins decrease micellar solubility and intestinal absorption of cholesterol in rats. Biochim Biophys Acta 1992; 1127: 141-6.*)
- ⁸²⁶ “We have reported in our previous paper that several flavan-3-ol derivatives (tea polyphenols) inhibited the Cu(2+)-mediated low density lipoprotein (LDL) oxidation *in vitro*. **(-)-Epigallocatechin gallate (EGCG), in particular, exhibited strong inhibition...**” (Miura S, Watanabe J, Sano M, Tomita T, Osawa T, Hara Y, Tomita I. *Effects of various natural antioxidants on the Cu(2+)-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. Biol Pharm Bull 1995; 18: 1-4.*)
- ⁸²⁷ “**Animal experiments have shown a hypocholesterolemic effect of green tea extracts.** Only few epidemiological studies have addressed the relation between green tea consumption and serum total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)... After adjustment for body mass index, waist-hip ratio, smoking, alcohol use, exercise, rank, and hospital, **green tea consumption was inversely associated with serum levels of TC and LDL-C, but not with either high density lipoprotein cholesterol or triglycerides.** Daily drinking of 10 cups of green tea was associated with differences of 6.2 mg/dl in TC (95% confidence interval [CI] 0.4-12.1) and 6.2 mg/dl in LDL-C (95% CI 0.7-11.7). **These findings of association of green tea with blood cholesterol hint at a possible causal relationship, which requires confirmation by further studies in humans using different methods**” (Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Imanishi K, Nishikawa H, Ogawa S, Katsurada M. *Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. J Epidemiol 1996; 6: 128-33.*)

UNCARIA

NOME BOTANICO:

Uncaria tomentosa Willd. DC. (Rubiaceae)

PARTI USATE:

Corteccia.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Alcaloidi ossindolici pentaciclici. Glicosidi dell'acido quinovico. Triterpeni poliidrosilati. Steroli.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione immunostimolante. Azione antireumatica.

IMPIEGO CLINICO:

Prevenzione e terapia delle malattie infettive. Artrite reumatoide e altre malattie reumatiche articolari.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 260 mg (titolato all'1.54% in *alcaloidi ossindolici totali calcolati come mitrafillina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 4 mg di principi attivi;

4 opercoli al di, pari ad una posologia di 16 mg/die di *alcaloidi ossindolici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate. Non sono noti dalla letteratura studi in gravidanza e durante l'allattamento.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I composti più interessanti presenti nella corteccia di *Uncaria tomentosa* sono alcuni **alcaloidi ossindolici pentaciclici**: pteropodina, isopteropodina, rincocillina, isorincofillina, mitrafillina, isomitrafillina. Inoltre **composti polifenolici** (epitechina e 4 procianidine dimeriche)⁸²⁸; glicosidi dell'**acido quinovico** (sono stati isolati almeno 5 derivati diversi dell'acido quinovico con il sito di attacco della porzione glicosidica su carboni diversi della molecola pentaciclica)^{829,830}; **triterpeni poliidrossilati**⁸³¹; **flavonoidi**; **steroli**; tannini; mucillagini⁸³².

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il fitocomplexo di *Uncaria tomentosa* sono:

Attività immunostimolante. La scoperta e lo studio delle attività biologiche della *Uncaria tomentosa* datano alla prima metà degli anni '80, per opera di un gruppo di ricercatori Italiani⁸³³.

La più importante attività osservata è stata una stimolazione delle difese immunitarie: le indagini farmacologiche hanno dimostrato che gli alcaloidi isolati dalla *Uncaria tomentosa* stimolano la fagocitosi e la reattività delle cellule immunitarie nei confronti di antigeni diversi (virus, batteri, etc).

L'attività immunostimolante della *Uncaria tomentosa* nell'uomo è stata verificata in una sperimentazione clinica in doppio cieco in 20 volontari sani, trattati per 8 settimane con placebo o con un estratto di *Uncaria tomentosa*, alla posologia equivalente di 2.7 mg/die di alcaloidi ossindolici.

⁸²⁸ Wirth C, Wagner H. Pharmacologically active procyanidines from the bark of *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine* 1997; 4: 265-266..

⁸²⁹ "Bioassay-directed fractionation of the anti-inflammatory extracts of *Uncaria tomentosa*, using the carrageenan-induced edema in rat paw, has led to the isolation of a new quinovic acid glycoside 7 as one of the active principles. Furthermore, a new triterpene 8 was isolated as its methyl ester. The structures were elucidated by spectral and chemical studies" (Aquino R, De Feo V, De Simone F, Pizza C, Cirino G. Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy. Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1991; 54: 453-9).

⁸³⁰ "From the bark of *Uncaria guianensis*, two new quinovic acid glycosides, quinovic acid 3 β -O- β -D-quinovopyranoside and quinovic acid 3 β -O- β -D-fucopyranosyl-(27-1)- β -D-glucopyranosylester, have been isolated, in addition to known quinovic acid 3 β -O-[β -D-glucopyranosyl-(1-3)- β -D-fucopyranosyl]-(27-1)- β -D-glucopyranosylester and quinovic acid 3 β -O- β -D-fucopyranoside. Their structures were elucidated by spectral and chemical studies" (Yepez AM, de Ugaz OL, Alvarez CM, De Feo V, Aquino R, De Simone F, Pizza C. Departamento de Química, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima. Quinovic acid glycosides from *Uncaria guianensis*. *Phytochemistry* 1991; 30: 1635-7).

⁸³¹ Aquino R, De Simone F, Vincieri FF, Pizza C, Gacs-Baitz E. Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università degli Studi di Napoli, Italy. New polyhydroxylated triterpenes from *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1990; 53: 559-64.

⁸³² Tirillini B. Fingerprints of *Uncaria Tomentosa* leaf, stem and root bark decoction. *Phytotherapy Res* 1996; 10: 567-568.

⁸³³ Bianchi A. *Uncaria tomentosa: profilo botanico, fitochimico e farmacologico*. Erboristeria Domani, Marzo 1996, pag. 105 e seguenti.

I risultati della sperimentazione hanno evidenziato nei soggetti trattati con il fitocomplexo una marcata stimolazione delle difese immunitarie ed un incremento - statisticamente significativo rispetto al placebo - di tutti i bioparametri utilizzati per valutare la reattività delle cellule immunocompetenti. Inoltre, il trattamento con *Uncaria tomentosa* – ma non quello con placebo - aumentava fortemente la blastogenesi indotta da tre mitogeni, quali la concanavalina A (ConA), il PWM (pokeweed mitogen) ed i lipopolisaccaridi (LPS), nonché l'attività “natural killer” dei polimorfonucleati (PMN). L'azione della *Uncaria tomentosa* risultava statisticamente diversa da quella del placebo, a partire dalla 4° settimana di trattamento⁸³⁴.

L'attività immunostimolante della *Uncaria tomentosa* – insieme all'azione antiinfiammatoria ed antivirale (vedi dopo) – può risultare particolarmente utile nella prevenzione e nel trattamento delle malattie infettive, nel trattamento delle malattie reumatiche, di alcune patologie virali e di alcune forme tumorali. I dati clinici finora prodotti in letteratura riguardano 44 pazienti con HIV, 17 pazienti con *Herpes simplex*, 16 pazienti con *Varicella zoster*, 60 pazienti con neoplasie cerebrali e 22 con processi tumorali di altro tipo, 6 pazienti con artrite reumatoide e 7 pazienti con patologia respiratoria allergica.

I dati laboratoristici indicherebbero un generale beneficio dell'estratto di *Uncaria tomentosa* sul numero dei leucociti T₄ e T₈ (con un rapporto T₄/T₈ stabile) e dei linfociti T totali a partire dal 3° mese di terapia. Nessun effetto collaterale di rilievo nei pazienti trattati con il fitocomplexo⁸³⁵.

Attività antinfiammatoria ed antireumatica. La presenza di steroli – e, soprattutto, di β-sitosterolo (60% della frazione sterolica totale) - conferisce all'*Uncaria tomentosa* anche un'attività antinfiammatoria^{836,837}. E' noto infatti che molti steroli presenti in diversi fitocomplexi hanno attività antiinfiammatoria in vari modelli sperimentali di infiammazione, con un meccanismo di azione che è probabilmente da riferire alla loro struttura steroidea⁸³⁸.

⁸³⁴ Firenzuoli F. Attività del Servizio Ospedaliero presso l'Ospedale S. Giuseppe di Empoli. *Acta Phytotherapeutica* Vol. I, N° 1.

⁸³⁵ Bianchi A. *Uncaria tomentosa: profilo botanico, fitochimico e farmacologico*. Erboristeria Domani, Marzo 1996, pag. 105 e seguenti.

⁸³⁶ “The investigation on steroidic fraction of *Uncaria tomentosa*, commonly called Una de gato, showed the presence of β-sitosterol (60%), stigmasterol, and campesterol. The percentage of sterols have been carried out by GLC. The spectroscopic data ¹H-NMR and MS of the three compounds are also reported, with the β-sitosterol as the main sterol. Preliminary pharmacological investigations prove a moderate antiinflammatory activity” (Senatore A, Cataldo A, Iaccarino FP, Elberti MG. *Phytochemical and biological study of Uncaria tomentosa*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1989; 65: 517-20).

⁸³⁷ Sandoval M, Mannick EE, Mishra J, Sadowska-Krowicka H. *Cat's claw (*Uncaria tomentosa*) protects against oxidative stress and indomethacin-induced intestinal inflammation*. *Gastroenterology* 1997; 112: A1081.

⁸³⁸ “The oxygenated stigmastane-type sterols stigmastane-3β, 6α-diol, stigmastane-3β, 6β-diol, 7 α-hydroxysitosterol and its diacetyl derivative, 7β-hydroxysitosterol and its diacetyl derivative, 7-oxositosterol, 4β-hydroxysitosterol, and stigmast-4-ene-3β, 6β-diol were evaluated with respect to their anti-inflammatory activity against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced inflammation in mice. All of the sterols, with the exception of 7α-hydroxysitosterol and its diacetyl derivative, were found to possess marked inhibitory activity. The 50% inhibitory dose of these compounds for TPA-inflammation (1 µg) was 0.5-1.0 mg/ear” (Kimura Y, Yasukawa K, Takido M, Akihisa T, Tamura T. College of Pharmacy, Nihon University, Chiba, Japan. *Inhibitory effect of some oxygenated stigmastane-type sterols on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced inflammation in mice*. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1617-9).

Attività antivirale. Nella corteccia di *Uncaria tomentosa* sono stati isolati una serie di glicosidi dell'acido quinovico ad attività antivirale⁸³⁹. Questi composti sono in grado di inibire l'attività della DNA-polimerasi e della transcriptasi inversa, due degli enzimi chiave della replicazione dei virus a DNA e dei retrovirus.

Da qui, la sperimentazione della *Uncaria tomentosa* nel trattamento di infezioni da HIV, nelle neoplasie di origine virale e nelle infezioni veneree⁸⁴⁰. L'*Uncaria tomentosa* risulta particolarmente attiva sul virus della stomatite vescicolare (VSV).

Attività antimutagenica. L'attività antimutagenica è stata confermata *in vivo* ed è tuttora in fase di studio⁸⁴¹. Preparati di Uncaria, somministrati contemporaneamente a terapie antineoplastiche (chemioterapia e irradiazioni), hanno consentito una maggiore tollerabilità, un minor numero di pancitopenie ed un accorciamento della fase di recupero⁸⁴².

⁸³⁹ “A reinvestigation of the bark of *Uncaria tomentosa* afforded, in addition to the major quinovic acid glycosides 1-3, three further glycosides 4-6. The structures were elucidated by spectral and chemical studies. Furthermore, a series of antiviral tests were performed on all these glycosides and on the related glycosides 7-9, previously isolated from *Guettarda platypoda*” (Aquino R, De Simone F, Pizza C, Conti C, Stein ML. Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università di Napoli, Italy. Plant metabolites. Structure and *in vitro* antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *J Nat Prod* 1989; 52: 679-85).

⁸⁴⁰ Tirillini B. Il tesoro della foresta peruviana. *L'Erborista* 1995; 2: 36-39.

⁸⁴¹ “Mutagenic and antimutagenic activities of extracts and chromatographic fractions of *Uncaria tomentosa* bark are reported. The plant extracts and fractions show no mutagenic effect in different strains of *Salmonella typhimurium* with and without metabolic activation. However, the plant extracts and fractions show a protective antimutagenic effect *in vitro* against photomutagenesis induced by 8-methoxy-psoralen (8-MOP) plus UVA in *S. typhimurium* TA 102. A decoction of *U. tomentosa* ingested daily for 15 days by a smoker decreased the mutagenicity induced in *S. typhimurium* TA98 and TA100 by the subject's urine” (Rizzi R, Re F, Bianchi A, De Feo V, de Simone F, Bianchi L, Stivala LA. Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica, Università degli Studi di Milano, Italy. Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts. *J Ethnopharmacol* 1993; 38: 63-77).

⁸⁴² Tirillini B. Il tesoro della foresta peruviana. *L'Erborista* 1995; 2: 36-39.

UVA URSINA

NOME BOTANICO:

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.
(Ericaceae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Glucosidi idrochinonici: arbutina, metilarbutina. Triterpeni (acido ursolico e oleanico, uvaolo, lupeolo). Flavonoidi. Tannini. Acidi organici.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione antisettica ed antiinfiammatoria delle vie urinarie.

IMPIEGO CLINICO:

Infiammazione ed infezione delle vie urinarie. Cistiti ed uretriti.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 305 mg (titolato al 9.84% in *arbutina*; metodo di determinazione: HPLC) corrispondente a 30 mg di principio attivo;
4 opercoli al di, pari ad una posologia di 120 mg/die di *arbutina*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

A causa dell'elevato contenuto in tannini, dosi elevate di preparati a base di Uva ursina possono provocare irritazione gastrica.

Non sono noti dalla letteratura altri effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

I preparati di Uva ursina possono conferire alle urine una leggera colorazione bruno-verde.

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza ed allattamento: si consiglia pertanto di utilizzare il prodotto in questi casi con prudenza.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I componenti principali dell'Uva ursina sono rappresentati da **glucosidi idrochinonici**, principalmente arbutina e metilarbutina, insieme a piccole quantità di idrochinone libero⁸⁴³. Inoltre la droga contiene **derivati triterpenici**, come l'acido ursolico e oleanico, l'uvaolo ed il lupeolo; **flavonoidi**, principalmente glucosidi della quercetina, isoqueritrina ed iperina; **gallo-tannini**⁸⁴⁴; acidi organici.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività farmacologiche e terapeutiche descritte per l'Uva ursina sono:

Medicina popolare. Nella *medicina popolare* l'Uva ursina è utilizzata per l'azione astringente dell'acido tannico e per l'azione antisettica delle vie urinarie dell'arbutina e della metilarbutina, e trova indicazione nel trattamento di diverse affezioni infiammatorie delle vie urinarie (cistopieliti, cistiti catarrali e mucopurulente, uretriti, fermentazioni ammoniacali delle urine) (Benigni, 1963; pag. 1640-1648). Sempre secondo il Benigni, alcuni AA “l'impiegarono con buoni risultati nell'ipertrofia prostatica con piuria, nella incontinenza e nella ritenzione urinaria”.

Attività antisettica ed antiinfiammatoria delle vie urinarie. Le foglie di Uva ursina sono note ed utilizzate per la loro attività disinettante urinaria⁸⁴⁵, principalmente legata all'azione antimicrobica dell'idrochinone (HQ). Questo composto si libera in seguito all'idrolisi dell'arbutina e della metilarbutina, viene coniugato nel fegato a glucuronide e solfato e successivamente liberato di nuovo nelle urine in presenza di batteri. Un recente studio sul metabolismo dell'arbutina nell'organismo umano ha infatti dimostrato che in seguito a somministrazione orale di arbutina nel volontario sano solo un piccola parte di HQ libero viene escreto con le urine, mentre il 70% si ritrova come HQ -glicuronide e HQ -solfato. L'incubazione delle urine con sospensioni batteriche (p.e. *E.coli*) produce invece rilevanti quantità di HQ libero, evidenziando la capacità dei batteri di deconjugare l'HQ -glicuronide e -solfato con liberazione di idrochinone, il principio battericida della droga⁸⁴⁶. La liberazione di idrochinone è inoltre favorita dall'alcalinità dell'urina, che può essere ottenuta con dieta a base di verdure o con ingestione di agenti alcalinizzanti, quali il bicarbonato di sodio. E' opportuno ricordare anche che il pH urinario tende a salire – ovvero a virare verso l'alcalinità – in corso di infezione delle vie urinarie.

⁸⁴³ 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 (author's transl). *Planta Medica* 1979; 35: 253-61.

⁸⁴⁴ Wahner C, Schonert J, Friedrich H. Knowledge of the tannin contained in leaves of the bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* L.). *Pharmazie* 1974; 29: 616-7.

⁸⁴⁵ "Active principles of bearberry have been studied for several decades. The drug **Folium uvae-ursi** is useful to the pharmaceutical industry... for its **disinfective effect on the urinary tract which is derived from the content of phenolic glucosides**. This work is a part of the total evaluation of the drug from the point of view of contents of active principles, biogenesis, isolation, qualitative and quantitative differences during the vegetative period, and the changes during technological treatment and pharmacological activity of its active principles" (Jahodar L, Leifertova I, Lisa M. Investigation of iridoid substances in *Arctostaphylos uva-ursi*. *Pharmazie* 1978; 33: 536-7).

⁸⁴⁶ "Metabolism of arbutin from *Uvae Ursi*-extracts in humans". CP Siegers et al, *Pharm Pharmacol Lett* 7 (1997) 2/3: 90-92.

L'idrochinone possiede una buona attività antimicrobica nei confronti di numerosi ceppi batterici frequentemente responsabili delle infezioni del tratto urogenitale, quali l'*Escherichia coli*, lo *Staphylococcus aureus*, lo *Streptococcus*, la *Klebsiella*, l'*Enterobacter*, la *Pseudomonas aeruginosa*.

E' stata inoltre dimostrata per le foglie di Uva ursina un'attività antiinfiammatoria nei confronti di diversi agenti irritanti⁸⁴⁷. Inoltre, l'arbutina potenzia – non è noto con quale meccanismo – l'attività antiinfiammatoria del desametasone⁸⁴⁸, del prednisone⁸⁴⁹ e dell'indometacina in somministrazione parenterale⁸⁵⁰. Tale attività antiinfiammatoria dell'Uva ursina risulta senz'altro utile nelle condizioni di flogosi della mucosa vescicale ed urinaria.

Altre attività. L'Uva ursina ha attività antitirosinasi⁸⁵¹ e, secondo alcuni AA giapponesi, inibisce in maniera evidente la sintesi di melanina: l'attività è da riferire all'idrochinone, che è un inibitore della sintesi della melanina⁸⁵². L'Uva ursina trova pertanto impiego in campo cosmetologico nel trattamento delle discromie cutanee con iperproduzione di melanina (macchie brune della pelle).

Tollerabilità. Da studi tossicologici l'Uva ursina risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali alle dosi terapeutiche. Recenti studi escludono effetti genotossici dell'estratto di Uva ursina e dell'arbutina sia *in vitro* (Ames-test) che *in vivo* (micronucleus-test)⁸⁵³. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia alcuni AA. riferiscono una possibile azione sulla muscolatura uterina⁸⁵⁴, per cui è opportuno in questi casi utilizzare il prodotto con prudenza.

⁸⁴⁷ Shipochiliev T, Farmadjiev G. Spectrum of the antiinflammatory effect of *Arctostaphylos uva ursi* and *Achillea millefolium* L. *Probl Vutr Med* 1984; 12: 99-107.

⁸⁴⁸ Matsuda H, Nakamura S, Tanaka T, Kubo M. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osaka, Japan. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. V. Effect of water extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on the antiallergic and antiinflammatory activities of dexamethasone ointment. *Journal of Pharmaceutical Society of Japan* 1992; 112: 673-7.

⁸⁴⁹ Kubo M, Ito M, Nakata H, Matsuda H. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osaka, Japan. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. I. Combined effect of 50% methanolic extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) and prednisolone on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 1990; 110: 59-67.

⁸⁵⁰ Matsuda H, Tanaka T, Kubo M. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osaka, Japan. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. III. Combined effect of arbutin and indomethacin on immuno-inflammation. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 1991; 111: 253-8.

⁸⁵¹ Matsuo K, Kobayashi M, Takuno Y, Kuwajima H, Ito H, Yoshida T. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osaka, Japan. Anti-tyrosinase activity constituents of *Arctostaphylos uva-ursi*. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 1997; 117: 1028-32.

⁸⁵² "Effects of 50% methanolic extract (U-ext) from the leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on melanin synthesis were investigated in vitro... These results suggest that the bearberry leaf was found to be an effective inhibitor of the production of melanin" (Matsuda H, Nakamura S, Shiomoto H, Tanaka T, Kubo M. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, Osaka, Japan. Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. IV. Effect of 50% methanolic extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (bearberry leaf) on melanin synthesis. *Journal of Pharmaceutical Society of Japan* 1992; 112: 276-82).

⁸⁵³ "Metabolism of arbutin from *Uvae Ursi*-extracts in humans". CP Siegers et al, *Pharm Pharmacol Lett* 7 (1997) 2/3: 90-92.

⁸⁵⁴ "Handbook of medicinal herbs." Duke JA., Boca Raton: CRC, 1985.

VALERIANA

NOME BOTANICO:

Valeriana officinalis L. (Valerianaceae)

PARTI USATE:

Radici e rizoma.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Acidi valerenici: acido valerenico, acido acetossivalerenico, acido idrossivalerenico.

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Attività sedativa ed ipnoinducente. Attività antispastica del tratto gastrointestinale.

IMPIEGO CLINICO:

Insomnia. Sindromi ansiose.



POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato allo 0.24% in *acidi valerenici totali*; metodo di determinazione: Farmacopea Italiana - HPLC) corrispondente a 0.6 mg di principi attivi; 4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 2.4 mg/die di *acidi valerenici*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I più importanti componenti della droga sono rappresentati dai **sesquiterpeni** dell'olio essenziale⁸⁵⁵, principalmente gli **acidi valerenici**, il **valerianone** e gli **esteri del borneolo**; in particolare abbiamo l'acetato di bornile e l'isovalerianato di bornile, l'acido valerenico, l'acido idrossivalerenico, l'acido acetossivalerenico, il valerianale ed il valerianone⁸⁵⁶. Sono poi presenti lignani, piccole quantità di flavonoidi, triterpeni, tracce di alcaloidi e valepotriati (monoterpeni biciclici appartenenti al gruppo degli iridoidi)⁸⁵⁷.

Le radici di *Valeriana officinalis* contengono piccole quantità di valepotriati (0.5 - 2%), presenti in misura variabile nella droga in quanto si tratta di composti molto instabili e termolabili^{858,859}.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi terapeutici descritti in letteratura per la *Valeriana officinalis* sono:

Attività sedativa ed ipnoinducente. Utilizzata anche dai Greci e dai Romani, la Valeriana è tradizionalmente impiegata, in tutti i Paesi nei quali è conosciuta, come sedativo del sistema nervoso centrale in soggetti ansiosi ed insomni, e come spasmolitico.

Le proprietà sedative e miorilassanti delle radici di Valeriana sono state in seguito confermate da numerosi studi farmacologici e clinici, rispettivamente condotti allo scopo di chiarirne il meccanismo di azione e valutarne l'efficacia terapeutica. In particolare, l'attenzione dei ricercatori è attualmente rivolta agli acidi valerenici, ormai ritenuti i principali responsabili dell'attività farmacologica della droga.

Le proprietà farmacologiche della Valeriana sono state recentemente oggetto di una rassegna bibliografica⁸⁶⁰. Nell'animale da esperimento la somministrazione di Valeriana

⁸⁵⁵ Wagner H, Schaette R, Horhammer L, Holzl J. Dependence of the valepotriate and essential oil content in *Valeriana officinalis* L.s.l. on various exogenous and endogenous factors. *Arzn Forsch Drug Res* 1972; 22: 1204-9.

⁸⁵⁶ Torsell K, Wahlberg K. Isolation, structure and synthesis of alkaloids from *Valeriana officinalis* L. *Acta Chem Scandinavica* 1967; 21: 53-62.

⁸⁵⁷ Morazzoni P, Bombardelli E. *Fitoterapia*, Vol LXVI, N° 2, 1995.

⁸⁵⁸ Tittel G, Wagner H. High-performance liquid chromatographic separation and quantitative determination of valepotriates in valeriana drugs and preparations. *J Chromatography* 1978; 148: 459-68.

⁸⁵⁹ Lin LJ, Cordell GA, Balandrin MF. Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois, Chicago 60612. Valerian-derived sedative agents. I. On the structure and spectral assignment of the constituents of valmane using the selective INEPT nuclear magnetic resonance technique. *Pharm Res* 1991; 8: 1094-102.

⁸⁶⁰ "Valerian has been the subject of most scientific investigations concerning the efficacy of phytopharmaceuticals for the treatment of nervous conditions and sleeplessness. All in all a **subjective improvement in nervous conditions and sleep quality could be established from placebo-controlled double-blind studies as well as from multicentre studies**. A wide range of pharmacological test methods can be applied to investigate sedative and tranquilizing effects of different substances. Those methods used for the investigation of *V. officinalis* included the motility reduction of laboratory rodents, the lengthening of thiopental sleep, neurophysiological methods including the measurement of the pharmaco-EEG, the desoxyglucose technique measuring the glucosum sediment in different bain structures and the procedure of receptor-binding studies for

riduce la motilità spontanea e prolunga il tempo di sonno indotto da tiopentale. Per analogia con farmaci ad attività sedativa e ipnotica, è stato ipotizzato che gli acidi valerenici possano agire potenziando l'attività dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), un neurotrasmettore inibitorio del sistema nervoso centrale. In effetti interazioni fra acidi valerenici e liberazione del GABA sono state osservate^{861,862}; tuttavia, gli estratti di Valeriana sono incapaci in alcune condizioni sperimentali di spiazzare le benzodiazepine dai loro recettori del sistema nervoso centrale⁸⁶³, mentre gli stessi estratti sembrano avere affinità per i recettori dell'adenosina, anch'essi dotati di una attività inibitoria sul sistema nervoso centrale⁸⁶⁴. Pertanto, questi dati suggeriscono che meccanismi di azione diversi siano coinvolti nell'attività neurosedativa della Valeriana.

L'attività ipnotica della Valeriana è stata dimostrata in sperimentazioni cliniche controllate con placebo. In una di queste 128 pazienti affetti da insonnia hanno mostrato una significativa riduzione del tempo necessario per l'induzione del sonno, in assenza di alterazioni EEGrafiche e di attività deprimente sul sistema nervoso centrale; infatti, la qualità del sonno e l'attività onirica sono rimaste inalterate, il sonno è risultato più riposante ed il paziente non ha presentato alla mattina quella sonnolenza o quella diminuzione della vigilanza e dei riflessi osservabile talvolta con alcuni psicofarmaci⁸⁶⁵.

In un altro studio in doppio cieco, condotto in volontari con problemi di insonnia, sono stati studiati gli effetti della Valeriana sulla attività della muscolatura scheletrica durante il sonno. Mentre è stata osservata una riduzione significativa della latenza del sonno, non sono stati osservati effetti sui movimenti corporei; questo dato conferma quanto riferito dai pazienti in un apposito questionario circa una migliore qualità del sonno ed una attività onirica normale⁸⁶⁶.

tracing the effective substances. The total extracts of plants have been investigated with positive results in these tests. Pharmacological studies on individual constituents were performed with valerenone-sesquiterpenes, with valerenic acid and related sesquiterpenes, with valepotriates and their degradation products as well as with lignans. All these substances showed significant but only small effects in various pharmacological models. Therefore **most scientists investigating valerian favour the opinion that not one single substance is responsibel for the efficacy of valerian extract, but the cooperation of various constituents**" (Holzl J. Baldrianwurzel. Wirkliches Pharmakon bei Nervositat und Schlafstorungen. Zeitschrift fur Phytotherapie 1998; 19: 47-54).

⁸⁶¹ Riedel E, Hansel R, Ehrke G. Hemmung des γ -Aminobuttersaureabbaus durch Valerenensäurederivate. *Planta Medica* 1982; 46: 219-220.

⁸⁶² Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract: involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn* 1994; 327: 220-231.

⁸⁶³ Valli M, Paubert-Braquet M, Picot S, Fabre R, Lefrancois G, Rod D. *Phytotherapy Research* 1991; 5: 241.

⁸⁶⁴ Baldoni W, Cattabeni F. *Med Sci Res* 1989; 17: 639.

⁸⁶⁵ "The effect of an aqueous extract of valerian (*Valeriana officinalis* L.) root on subjectively rated sleep measures was studied on 128 people... **Valerian produced a significant decrease in subjectively evaluated sleep latency scores and a significant improvement in sleep quality**: the latter was most notable among people who considered themselves poor or irregular sleepers, smokers, and people who thought they normally had long sleep latencies. **Night awakenings, dream recall and somnolence the next morning were relatively unaffected by valerian**" (Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982; 17: 65-71).

⁸⁶⁶ "In quantifying the effects of mild sedatives both physiological and subjective aspects of sleep must be taken into account. A questionnaire analysis on a mild sedative showed that by subjective criteria it is sedative (i.e. **it significantly decreased perceived sleep latencies and night awakenings, and improved sleep quality**). In an EEG study on the same preparation the pattern of results tended to confirm the subjective evaluation (i.e. shorter

La caratteristica della Valeriana di indurre il sonno e di migliorarne al tempo stesso la qualità, è stata ulteriormente confermata da registrazioni EEGrafiche in soggetti normali, che non hanno evidenziato alterazioni significative dell'attività cerebrale a seguito di somministrazione di Valeriana rispetto a soggetti trattati con placebo⁸⁶⁷.

La *Valeriana officinalis* risulta pertanto indicata per favorire l'induzione del sonno e negli stati ansiosi, soprattutto come valida alternativa alle benzodiazepine e ad altri farmaci ipnotici e sedativi⁸⁶⁸.

Azione sulla muscolatura liscia gastrointestinale. La Valeriana ha una azione spasmolitica e miorilassante: i composti presenti nell'estratto di Valeriana riducono infatti la contrazione dell'ileo di cavia indotta sperimentalmente con agenti contratturanti⁸⁶⁹. Per questa loro attività spasmolitica, principalmente esercitata a livello del tratto gastrointestinale, i preparati di Valeriana risultano utili negli spasmi dolorosi dell'apparato gastroenterico e, in particolare, in alcune forme di colon irritabile, colite spastica e alterazione della funzionalità gastrointestinale e dell'alvo di origine psicosomatica.

Tollerabilità. La Valeriana è caratterizzata da una elevata sicurezza d'uso: svariati studi farmacologici attestano l'assenza di tossicità dopo somministrazione anche di elevate dosi della droga^{870,871,872}.

mean sleep latency, increased mean latency to first awakening) but the changes did not reach statistical significance" (*Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. J Psychiatr Res 1982-83; 17: 115-22*).

⁸⁶⁷ "The effect of an aqueous extract of valerian root on sleep was studied in two groups of healthy, young subjects... **both doses of valerian extract reduced perceived sleep latency and wake time after sleep onset.** Night-time motor activity was enhanced in the middle third of the night and reduced in the last third. The data suggest a dose-dependent effect.... **There was no evidence for a change in sleep stages and EEG spectra.** The results indicate that the aqueous valerian extract exerts a mild hypnotic action" (*Balderer G, Borbely AA. Effect of valerian on human sleep. Psychopharmacology 1985; 87: 406-9*).

⁸⁶⁸ "OBJECTIVE: To review the epidemiology, etiology, and classification of insomnia and provide an overview of the pharmacologic therapy of insomnia. Novel nonbenzodiazepine hypnotics including zolpidem, zopiclone, and zaleplon, as well as nonprescription products such as valerian and melatonin, are reviewed in detail... New developments in benzodiazepine receptor pharmacology have introduced novel nonbenzodiazepine hypnotics that provide comparable efficacy to benzodiazepines. Although they may possess theoretical advantages over benzodiazepines based on their unique pharmacologic profiles, they offer few, if any, significant advantages in terms of adverse effects. **Over-the-counter agents such as valerian and melatonin may be useful in alleviating mild, short-term insomnia**, but further clinical trials are required to fully evaluate their safety and efficacy" (*Wagner J, Wagner ML, Hening WA. College of Pharmacy, Rutgers State University of New Jersey, Piscataway 08854, USA. Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. Ann Pharmacother 1998; 32: 680-91*).

⁸⁶⁹ Pedretti M. *La Valeriana*. In: *Erboristeria Domani, Maggio 1986*, pag 114-126.

⁸⁷⁰ "The clinical features and risk of hepatotoxicity of 'Sleep-Qik' (valerian dry extract 75 mg, hyoscine hydrobromide 0.25 mg, cyproheptadine hydrochloride 2 mg) were determined in 23 patients treated in our hospital between 1988 and 1991. The main clinical problems were central nervous system depression and anticholinergic poisoning. **There was no clinical evidence of acute hepatitis in the 23 patients after taking an average of 2.5 g of valerian (range 0.5 to 12 g)**" (*Chan TY, Tang CH, Critchley JA. Department of Clinical Pharmacology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin NT. Poisoning due to an over-the-counter hypnotic, Sleep-Qik (hyoscine, cyproheptadine, valerian). Postgraduate Med J 1995; 71: 227-8*).

⁸⁷¹ Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. *Central nervous depressant activity of valerenic acid in the mouse. Planta Med 1985; 51: 28-31*.

⁸⁷² Fehri B, Aiache JM, Boukef K, Memmi A, Hizaoui B. *Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, Societe des Industries Pharmaceutiques de Tunisie, Fondouk Choucha. Valeriana officinalis and Crataegus*

Inoltre, le preparazioni a base di Valeriana non influenzano la funzione visiva e la capacità di reazione durante la guida di veicoli e l'utilizzo di macchinari. Anche in caso di sovradosaggio è stata osservata solo una modesta sedazione del sistema nervoso centrale e nessun altro effetto collaterale di rilievo⁸⁷³; sembra infatti che dosi elevate abbiano semplicemente l'effetto di prolungare l'azione sedativa. Diversamente da molti farmaci sedativi, inoltre, non esiste alcun effetto sinergico fra le attività deprimenti della Valeriana e dell'alcool sul sistema nervoso centrale.

oxyacantha: toxicity from repeated administration and pharmacologic investigations. J Pharma Belg 1991; 46: 165-76.

⁸⁷³ "We present the first reported case of valerian (*Valeriana officianalis*) overdose. This herb is popular as a sedative but little is known about its toxic effects. The patient presented with mild symptoms, all of which resolved within 24 h. Valerian overdose, at approximately 20 times the recommended therapeutic dose, appears to be benign" (*Willey LB, Mady SP, Cobough DJ, Wax PM. Department of Pediatrics, University of Rochester, School of Medicine, NY 14642, USA. Valerian overdose: a case report. Vet Human Toxicol 1995; 37: 364-5*).

VITE ROSSA

NOME BOTANICO:

Vitis vinifera L. (Vitaceae)

PARTI USATE:

Foglie.

COMPONENTI PRINCIPALI:

Antocianosidi (delfnidina, petunidina, malvidina). Flavonoidi (iperina, quercitina, quercitina 3-O- β -D-glucuronide). Tannini. Catechine.



ATTIVITÀ FARMACOLOGICA:

Azione protettiva e tonica dei capillari e delle vene.

IMPIEGO CLINICO:

Insufficienza venosa cronica. Fragilità capillare.

POSOLOGIA CONSIGLIATA:

CONCENTRATO TOTALE: opercolo da 248 mg (titolato all'1% in *antocianosidi totali come 3-glucoside cianidolo*; metodo di determinazione: Farmacopea Francese) corrispondente a 2.5 mg di principi attivi;

4 opercoli al dì, pari ad una posologia di 10 mg/die di *antocianosidi*.

EFFETTI COLLATERALI, CONTROINDICAZIONI E SPECIALI PRECAUZIONI D'USO:

Non sono noti dalla letteratura effetti collaterali o particolari precauzioni d'uso alle dosi raccomandate.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

Numerosi composti, appartenenti a diverse classi chimiche, sono stati isolati dalle foglie di *Vitis vinifera*: **composti polifenolici**, principalmente **antocianosidi** (glucosidi della delphinidina, della petunidina e della malvidina); **flavonoidi** (iperina, quercitrina e quercetina 3-O- β -D glicuronide⁸⁷⁴; **tannini**; **catechine** (catechina, epicatechina, gallicatechina e epicatechina -3-O-gallato).

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per la *Vitis vinifera* sono:

Attività capillaroprotettrice ed antiessudativa. Le proprietà biologiche della Vite rossa si manifestano a livello del sistema circolatorio, in particolare dei capillari. E' da attribuire agli antocianosidi l'attività angioprotettrice della droga, che si esplica attraverso una diminuzione dell'permeabilità dei capillari ed un aumento della loro resistenza (azione vitaminica P).

Gli *antocianosidi* vengono già da tempo utilizzati in angiologia nel trattamento dei disturbi del microcircolo e di condizioni caratterizzate da una alterata permeabilità capillare e/o da una perdita del normale tono venoso⁸⁷⁵.

Le prime osservazioni sperimentalì sull'attività degli antocianosidi risalgono agli anni '60, quando fu osservato che questi composti aumentavano la resistenza dei capillari e ne riducevano la permeabilità⁸⁷⁶. Successivamente, le osservazioni si sono moltiplicate dimostrando che gli antocianosidi riducono l'aumento della permeabilità capillare e venosa, indotta in specie animali diverse con sostanze irritanti (cloroformio, bradichinina, etc), con dieta priva di flavonoidi⁸⁷⁷ o con la somministrazione di sostanze capaci di alterare la permeabilità anche di sistemi delicati, come la barriera ematoencefalica (collagenasi, proteasi, etc)⁸⁷⁸.

Più recentemente è stato dimostrato che gli antocianosidi, somministrati per via orale, svolgono una importante funzione nel regolare il tono della muscolatura liscia delle arteriole precapillari, controllando il flusso ematico attraverso i vari distretti circolatori⁸⁷⁹.

⁸⁷⁴ Diaz Lanza AM, Elias R, Maillard C, Faure R, de Sotto M, Balansard G. Flavonoids of 3 cultivars vine leaves, *Vitis vinifera* L. var. *tinctoria* (Alicante, Carignan, Grand noir). Value in chemical control. *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1989; 47: 229-34.

⁸⁷⁵ "A review and account of new information on the medical significance of anthocyanosides as protecting factors on the walls of capillary blood vessels. These substances appear able to form reversible physicochemical complexes with cell membrane phospholipids in vivo and with exogenous phospholipids in vitro" (Curri SB. Centro di Biologia Molecolare, Milan, Italy. *Antocianosidi e microcircolo: aspetti morfoistochimici e funzionali. Atti del Convegno "Lampone, mirtillo ed altri piccoli frutti"*, Trento, 4-5 Giugno 1987. Ministero Agricoltura e Foreste. Rome Meeting Info.1988; pp. 221-227).

⁸⁷⁶ Terrasse J, Moinade S. *La Presse Médicale* 1964; 72: 397.

⁸⁷⁷ Lietti A, Cristoni A, Picci M. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 1976; 26: 829.

⁸⁷⁸ Robert AM, Godeau G, Moati F, Miskulin M. *J Med* 1977; 8: 321.

⁸⁷⁹ "The effects of *Vaccinium Myrtillus* anthocyanosides (VMA)... on arteriolar vasomotion were assessed in cheek pouch microcirculation of anesthetized hamsters and in skeletal muscle microvasculature of unanesthetized hamster skin fold window preparation. VMA induced vasomotion in cheek pouch arterioles and terminal arterioles with higher frequency in smaller vessels. In the skeletal muscle arteriolar networks VMA

Inoltre, gli antocianosidi riducono il tono delle fibrocellule muscolari lisce di arteria contratte sperimentalmente, dimostrando un'azione antiischemica e favorente la circolazione ematica⁸⁸⁰.

A questa attività si aggiunge un effetto protettivo nei confronti del danno endoteliale che può seguire ad un periodo di temporanea ischemia; in queste condizioni, l'endotelio vascolare perde le sue normali caratteristiche di superficie, i leucociti circolanti aderiscono alle pareti vasali e, liberando localmente citochine ed altri composti, aumentano la permeabilità capillare consentendo il passaggio negli spazi extracellulari di liquidi e cellule. Ne consegue la formazione di un edema interstiziale caratteristico di molte condizioni patologiche. Gli effetti sono completamente antagonizzati dalla somministrazione per via orale di antocianosidi, che dimostrano pertanto oltre ad una azione regolatrice del tono arteriolare, anche una azione capillaroprotettrice ed antiessudativa⁸⁸¹.

Insufficienza venosa degli arti inferiori. Le attività farmacologiche degli antocianosidi trovano impiego clinico soprattutto nell'insufficienza venosa degli arti inferiori e delle sue complicanze (varici, varicoflebiti, tromboflebiti, edemi perimalleolari e crurali, etc). Si tratta di una patologia molto diffusa, caratterizzata da un difficoltoso ritorno venoso dalla periferia verso il centro, che si presenta con una sintomatologia molto variegata a seconda della gravità della patologia.

La forma più semplice è caratterizzata da modesti edemi perimalleolari, evidenti specialmente alla sera in persone che per il loro lavoro sono costrette alla stazione eretta per buona parte della giornata; questi edemi conferiscono una sensazione di pesantezza alle gambe ("gambe stanche") e, se particolarmente accentuati, possono dare parestesie (formicolii), senso di freddo alle estremità, piccole distrofie, cutanee, etc.

Nei casi di insufficienza venosa più grave gli edemi si fanno più accentuati, sono presenti

increased vasomotion frequency and amplitude in all vessel orders. **The results indicate that VMA are effective in promoting and enhancing arteriolar rhythmic diameter changes, that play a role in the redistribution of microvascular blood flow and interstitial fluid formation**" (*Colantuoni A, Bertuglia S, Magistretti MJ, Donato L. Consiglio Nazionale delle Ricerche, Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy. Effects of Vaccinium Myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion. Arzneimittelforschung 1991; 41: 905-9.*)

⁸⁸⁰ "Anthocyanosides (VMAs) proved consistently to increase the methacholine-induced relaxation of isolated coronary arteries. The facilitating effect was in all cases reduced by methylene blue or haemoglobin. These results lend further experimental support to the hypothesis that VMAs may facilitate the release of prostacycline and endothelium derived relaxing factor from the vessel wall" (*Bettini V, Aragno R, Bettini M B, Braggion G, Calore L, Morimando I, Penada G, Sabbion P. Facilitating influence of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on the acetylcholine-induced relaxation of isolated coronary arteries: role of the endothelium-derived relaxing factor. Institute of Human Physiology University of Padua Italy. Fitoterapia 1993; 64: 45-57*).

⁸⁸¹ "The effects of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides (VMA) on ischaemia reperfusion injury were investigated in the hamster cheek pouch microcirculation. Ischaemia was induced by clamping the cheek pouch for 30 min followed by 30 min of reperfusion... VMA were orally administered for 2 and 4 weeks. The number of adhering leukocytes to venular vessel walls, the perfused capillary length, the increase in permeability, the arteriolar diameter changes were determined. Ischaemia and reperfusion were associated with increased number of leukocytes sticking to venules, decreased number of perfused capillaries, and increased permeability. VMA decreased the number of leukocytes sticking to the venular wall and preserved the capillary perfusion; the increase in permeability was significantly reduced after reperfusion. VMA saved the arteriolar tone and induced the appearance of rhythmic diameter changes of arterioles. **These results demonstrate the ability of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides to reduce microvascular impairments due to ischaemia reperfusion injury, with preservation of endothelium, attenuation of leukocyte adhesion and improvement of capillary perfusion**" (*Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A. CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on ischaemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. Pharmacol Res 1995; 31: 183-7*).

per buona parte della giornata e, se il carico venoso si fa particolarmente importante, la parete venosa può perdere la sua tonicità dando luogo alla formazione di varici.

Gli antocianosidi sono risultati utili nel trattamento degli edemi perimalleolari dovuti ad abnorme permeabilità capillare⁸⁸². La somministrazione del prodotto riattiva il microcircolo locale, migliora il deflusso venoso e facilita la rimozione dei liquidi interstiziali, riducendo l'edema.

Sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia degli antocianosidi in pazienti con disturbi vascolari periferici, nei quali è stata ottenuta una riduzione del senso di pesantezza alle gambe, del dolore, delle parestesie e degli edemi sottocutanei⁸⁸³; in pazienti con insufficienza venosa cronica che hanno mostrato una riduzione del tempo necessario per il drenaggio venoso periferico⁸⁸⁴.

⁸⁸² “Edema due to increased capillary permeability (ICP) may be diffuse or localized... Fluid retention (subcutaneous edema and diffused swelling) is predominant in lower limbs; it is worsened by orthostatism and warmth and alleviated by decubitus and cold, with important weight variations between morning and evening... This abnormality is present in several diseases. Idiopathic orthostatic edema (IOE) is frequent and often unrecognized, occurring mainly in women, often associated with luteal insufficiency. Iatrogenic complications (diuretic and laxative abuses) are frequently superimposed. **ICP may be corrected by vitamins P (rutin, anthocyanosides, diosmin, Ginkgo biloba extracts...).** Vit "P" and Ginkgo biloba extracts were able to partially improve CP and the clinical troubles” (Lagrue G, Behar A, Maurel A. Service de Nephrologie (Association Claude Bernard, INSERM U 139), Hopital Henri-Mondor, Creteil. Edematous syndromes caused by capillary hyperpermeability. Diffuse angioedema. J Mal Vasc 1989; 14: 231-5).

⁸⁸³ Allegra C, Pollari G, Criscuolo A. Minerva Angiologica 1982; 7: 39.

⁸⁸⁴ Corsi C, Pollastri M, Tesi C, Borgioli A, Boscarini A. Fitoterapia 1985; 56: 23.