

IL RUOLO DELLA FITOTERAPIA NELLE FLOGOSI RESPIRATORIE
RICORRENTI IN ETA' PEDIATRICA.

Dott. Domenico Careddu
Referente nazionale rete fimp fitoterapia
Vice presidente S.I.M.N.



XI CONGRESSO REGIONALE FIMP CALABRIA
Camigliatello Silano 5-7 settembre 2008

Le infezioni respiratorie ricorrenti.

DEFINIZIONE

Secondo Panizon:

*“...nell’insieme esiste un certo accordo a individuare orientativamente nel numero di **6 episodi annui** la media delle infezioni del bambino normale socializzato durante l’età prescolare e nel considerare questa ultima (**da 1 a 6 anni**) come l’età caratteristica del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti.”*

Infezioni respiratorie ricorrenti

Si definisce “bambino con infezioni respiratorie ricorrenti” (IRR) il bambino con un eccesso significativo (>2 DS) di episodi rispetto ai coetanei di controllo.

Infezioni respiratorie acute e ricorrenti di origine virale

- Frequenti (8-10 episodi/anno)
- Interessano tutti i vari distretti delle vie aeree, spesso è coinvolto più di un distretto
- Sintomi che persistono a lungo con sovrapposizione tra un episodio e l'altro
- Molti bambini non hanno episodi liberi tra una riacutizzazione e l'altra
- Alti costi sociali
- Non farmaci disponibili di provata sicurezza ed efficacia

Fattori favorenti

- Frequenza di una comunità infantile
- Fratelli maggiori che frequentano comunità infantili
- **Immaturità fisiologica del sistema immunitario**
- Numerosità del nucleo familiare ed affollamento
- Esposizione al fumo passivo
- Diatesi allergica
- Alti livelli di contaminanti ambientali
- Livello socio-economico basso
- Fattori costituzionali

Scelta razionale

- Frequenza del problema
- Rilevanza:
 - Gravità
 - Esiti sulla qualità di vita
 - Influenza sulla vita familiare
 - Costi sociali
- Effetto necessario
- Disponibilità di farmaci di dimostrata sicurezza ed efficacia

Immunostimolanti

- **di origine biologica**
 - Lisati
 - Frazioni ribosomiali
- **di origine sintetica**
 - Pidotimod

Lisati

Lavori viziati da errori metodologici e complessivamente il numero di pazienti che sembra avere beneficiato del trattamento non permette di consigliare un uso generalizzato di questi farmaci.

Frazioni ribosomiali

Su questi prodotti esiste una produzione scientifica di un certo rilievo, ma una lettura attenta e critica dei risultati dei lavori non permette di affermarne con certezza la reale efficacia. Sembra invece confermata l'assenza di effetti collaterali di rilievo.

Pidotimod

Lavori viziati da errori metodologici e molto datati. *Poiché questi articoli hanno chiari ed importanti limiti di ordine metodologico, i risultati che sembrano suggerire un vantaggio dall'uso di alcuni immunostimolanti (rispetto al placebo) richiedono ulteriori studi clinici con una impostazione rigorosamente scientifica.*

Effetti terapeutici necessari

- Antivirale
- Antibatterico
- Antinfiammatorio
- Immunomodulante

MONOGRAFIE E FARMACOPEE UFFICIALI

- Monografie tedesche : 1978 Commissione E dell'Ufficio Sanitario Federale del Ministero della Sanità Tedesco. Ultimo aggiornamento 1994. 344 droghe.
- Monografie della OMS: complessivamente 58 piante (primo volume del 99, 28 piante; secondo volume, 2002, 30 piante).
- Monografie ESCOP(The European Scientific Cooperative on Phytotherapy). 80 Monografie.
- Monografie EMEA (European Medicines Agency) - Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC) .
- Lista di 60 piante.
- Avranno funzione di carattere regolatorio.

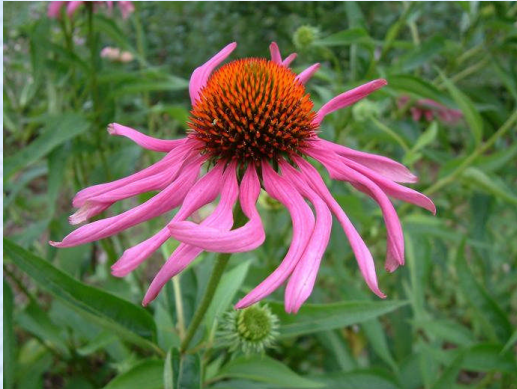
PRINCIPALI DROGHE VEGETALI UTILI

- **ECHINACEA** . (raccomandata dalla commissione E tedesca per il trattamento dei sintomi influenzali. Monografie ESCOP).
- **PROPOLI** .
- **BOSWELLIA**.
- UNCARIA
- ELEUTEROCOCCO
- ACEROLA
- GANODERMA.
- RESVERATROLO.
- RIBES NIGRUM.
-

Echinacea
Angustifolia
o Purpurea



Echinacea angustifolia, purpurea e pallida



Origine: Nord America e Messico

Famiglia: Asteraceae.

Parte utilizzata: tutta la parte aerea e le radici.

Costituenti principali: acido caffeico, clorogenico, dicaffeilchinico, esteri dell'acido caffeico (soprattutto echinacoside e cinarina), polisaccaridi complessi.

Preparazione farmaceutica: estratto secco nebulizzato e titolato in echinacoside (min. 0,6%) e polisaccaridi (16%)

Posologia giornaliera: 12 mg/kg/die (Sannia), in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti.

La quantità giornaliera ottimale di echinacoside è di 0,2-0,3 mg/kg.

Principali effetti: immunostimolante, anti-infettivo.

Impieghi terapeutici: trattamento (precoce) e prevenzione delle malattie da raffreddamento delle vie aeree, cicatrizzante.

Interazioni: non conosciute.

Effetti collaterali: allergia, epatotossicità (oltre 8 settimane).

Echinacea angustifolia e purpurea

Azione anti-infettiva:

- attività antibatterica, legata soprattutto all'**echinacoside** e alle **poliine**
- attività batteriostatica e fungistatica diretta, con completo arresto della crescita di *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Epidermophyton interdigitale*.

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Azione cicatrizzante

Alcuni studi riportano per l'E. anche un'azione cicatrizzante dovuta a:

- inibizione della ialuronidasi;
- stimolo della fagocitosi e produzione di un "complesso" formato da acido ialuronico e polisaccaridi (che indirettamente impedisce ancora la produzione di ialuronidasi batterica);
- stimolo della produzione di nuovo tessuto da parte dei fibroblasti

In particolare all'inibizione della ialuronidasi batterica (*Streptococco*) è attribuita la localizzazione delle infezioni ed il blocco della diffusione nei tessuti circostanti e nel resto dell'organismo.

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Costituenti principali:

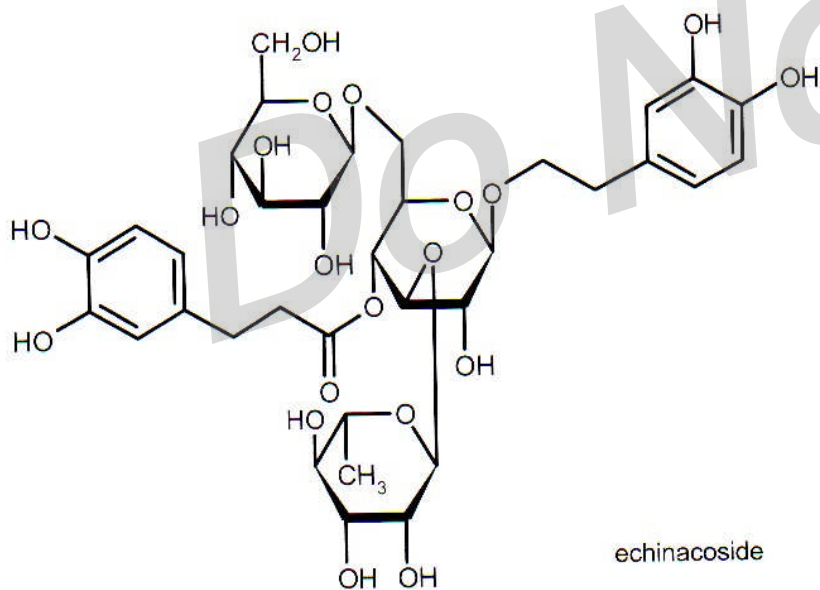
Composti alifatici insaturi (alchilamidi e isobutilamidi di acidi polienici), composti fenolici (acido caffeico, clorogenico, dicafeilchinico), esteri dell'acido caffeico (soprattutto echinacoside e cinarina), polisaccaridi complessi (eteroxilani, arabinogalattani, fruttani, xiloglucani), poliine, flavonoidi ed un olio essenziale.

Le proprietà farmacologiche vengono attribuite a varie frazioni (alchilamidi, derivati dell'acido caffeico e polisaccaridi).

I polisaccaridi sembrano essere responsabili dell'azione stimolante la fagocitosi; in particolare gli arabinogalattani promuovono il rilascio di TNF, interferone ed interleuchina 1.

Fitocomplesso

Ac.caffeico-clorogenico-dicafeilchinici
cicorico -ferulico
cinarina verbascoside
echinacoside



Echinacee

Proprietà Terapeutiche :

Az. Immunostimolante

Az. Battericida e fungistatica

Az. cicatrizzante

Az. antiflogistica

Az. antiossidante

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

L'azione immunostimolante degli estratti alcolici (WHO Monographs) sembra legata soprattutto alla frazione alchilamidica, quella degli estratti acquosi o succhi per spremitura alla componente polisaccaridica.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE

Quest'attività viene esplicata attraverso vari meccanismi:

- attivazione della fagocitosi e stimolazione dei fibroblasti;
- aumento del numero totale dei leucociti e dei neutrofili;
- differenziazione dei granulociti immaturi in maturi;
- potenziamento del numero e dell'attività dei macrofagi con produzione di interferone, TNF ed interleukine, in particolare la interleukina 1, 6 e 10.

- Recentemente è stata anche dimostrata la sua efficacia sulla sintesi di TNF- α mRNA (Tumor Necrosis Factor - α) prodotto dai leucociti, tramite la modulazione dell'AMP ciclico e l'attivazione delle cellule NK, azioni attribuite alle alchilamidi presenti nell'estratto (Gertsch 2004).
- Ancora più recentemente (Pugh 2005) è stata identificata come componente importante dell'attività immunostimolante della droga la melanina che nei topi attiverrebbe i monociti attraverso un processo dipendente dai TLR2 (toll-like receptors 2), oltre ad aumentare molti altri parametri immunitari.

Melanina

Echinacee

Farmacologia sperimentale

[Int Immunopharmacol.](#) 2005 Apr;5(4):637-47.

Melanin: dietary mucosal immune modulator from Echinacea and other botanical supplements.

[Pugh ND](#), [Balachandran P](#), [Lata H](#), [Dayan FE](#), [Joshi V](#), [Bedir E](#), [Makino T](#), [Moraes R](#), [Khan I Pasco DS](#).

National Center for Natural Products Research, University of Mississippi, University, MS 38677, USA.

Individuata grazie a particolari tecniche estrattive

Nel topo : aumento attivazione macrofagica
aumento secrezione IgA placche Peyer
aumento produzione interferon γ nella milza

Echinacea angustifolia e purpurea

Interleukine

- quelle maggiormente sensibili all'azione dell'Echinacea sono la **interleukina 1** (IL 1), la **interleukina 6** (IL 6) e la **interleukina 10** (IL 10).
- importante in particolare sembra essere **l'aumentata produzione di interleukina 10**, giacchè essa svolge un ruolo primario nella stimolazione dei linfociti sia di tipo T sia di tipo B e nella regolazione degli antigeni della classe II del maggiore complesso di istocompatibilità.
- L'aumento dei parametri di immunità raggiunge il massimo **dopo circa 4 ore** dalla somministrazione orale della droga
- Permane su livelli significativi per **circa 8 ore**.
- È stato anche dimostrato che **è in grado di opporsi all'azione depressiva sul sistema immunitario tipica di molti antibiotici**.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Studio nel ratto per vedere se la somministrazione ad vitam di estratto di echinacea aumentasse la longevità e il trofismo delle cellule immunocompetenti ed ematopoietiche, la cui attività è fondamentale per la sopravvivenza e la longevità. 2 mg/die di estratto di echinacea o placebo per tutta la vita con dieta libera.

Valutazione: Dopo 10 mesi si valutava la sopravvivenza di questi animali, le cellule immunocompetenti e quelle ematopoietiche.

Risultati: dopo 6 mesi la sopravvivenza era del 79% nel gruppo placebo e del 100% in quelli del gruppo verum. Dopo 13 mesi i risultati di sopravvivenza erano del 46% nel gruppo placebo e del 74% in quello verum. Le cellule NK erano più numerose e vitali sia nel midollo sia nella milza sia nel sangue periferico dei ratti del gruppo verum, mentre i leucociti non differivano in modo significativo tra i due gruppi.

La somministrazione di echinacea per tutta la vita del ratto aumenta la sopravvivenza, probabilmente per un effetto trofico sulle cellule NK.

Brousseau M. et al. Enhancement of natural killer cells and increased survival of aging mice fed daily Echinacea root extract from youth. Biogerontology. 6(3):157-63, 2005.

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Cohen HA et al, *Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Arch Pediatr Adolesc Med. **2004**; 158:217-221

- Studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia di una preparazione contenente estratto di Echinacea, Propoli e Vitamina C nella prevenzione delle infezioni della alte vie respiratorie in bambini
- 328 bambini hanno completato lo studio, 160 del gruppo in trattamento e 168 del gruppo placebo.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Mar;158(3):217-21.

Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y.

Pediatric and Adolescent Ambulatory Community Clinic, Petach Tikva, Israel.

Echinacee

Studi clinici

328 bambini : 160 gruppo trattamento , 168 gruppo placebo

5 ml/die da 1 a 3 anni 7,5 ml/die da 4 a 5 anni.

Dosi aumentate nella fase acuta di malattia respiratoria

Indici primari di valutazione

Numero totale infez. Vv. resp.

Numero tot. Giorni malattia

Indici secondari di valutazione

Numero tot. Giorni con febbre, tosse, rinite

Durata assunzione antipiretico o antibiotico

Follow up a 4 – 8 – 12 settimane

Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y.

Pediatric and Adolescent Ambulatory Community Clinic, Petach Tikva, Israel.

Table 1. Primary Outcome Data*

Variable	Chizukit (n = 150)	Placebo (n = 168)	Reduction, %	P Value†
Total No. of episodes	138	308	55	...
Total No. of illness days	423	1040	59	...
No. (%) of children with ≥1 episodes	85 (53.1)	150 (89.3)	43	<.001†
No. of episodes per child	0.9 ± 1.1	1.8 ± 1.3	50	<.001‡
Days of illness per child	2.6 ± 4.2	6.2 ± 5.0	56	<.001‡
Duration of individual episodes	1.6 ± 1.3	2.9 ± 1.6	45	<.001‡

*Data are mean ± SD unless otherwise indicated. Chizukit is an herbal preparation. See text for detail.

†Difference between proportions test.

‡t Test.

Table 2. Incidence of Respiratory System Infection

Diagnosis	No. (%)		Reduction, %	P Value†
	Chizukit* (n = 150)	Placebo (n = 168)		
Upper respiratory tract infection	79 (47.4)	158 (94.0)	50	<.001
Acute otitis media	31 (19.4)	73 (43.5)	68	<.001
Pneumonia	13 (8.1)	38 (22.6)	66	<.001
Tonsillopharyngitis	10 (6.3)	25 (14.9)	60	.01

*Chizukit is an herbal preparation. See text for details.

†Difference between proportions test.

Table 3. Secondary Outcome Data*

Variable	Chizukit (n = 150)	Placebo (n = 168)	Reduction, %	P Value†
Fever				
Total No. of days with	340	902	62	...
Days per child	2.1 ± 2.9	5.4 ± 4.4	...	<.001
Antipyretics				
Total No. of days used	380	815	53	...
Days used per child	2.4 ± 3.5	4.9 ± 3.9	...	<.001
Antibiotics				
Total No. of days used	541	1084	50	...
Days used per child	3.4 ± 5.0	6.5 ± 9.0	...	<.001
Unscheduled visits to physician				
Total No. of visits	333	519	36	...
Visits per child	2.1 ± 2.1	3.1 ± 2.8	...	<.001
Absence from day care or kindergarten				
Total days	367	718	49	...
Days per child	2.3 ± 4.8	4.3 ± 5.6	...	<.001
Rhinitis				
Total No. of days with	771	993	22	...
Days per child	4.8 ± 8.6	5.6 ± 8.1	...	.43
Daytime cough, more than usual				
Total No. of days	642	914	30	...
Days per child	4.0 ± 7.0	5.4 ± 7.6	...	.08
Nighttime cough, more than usual				
Total No. of nights	424	667	36	...
Nights per child	2.7 ± 5.1	4.0 ± 6.0	...	.03

*Data are mean ± SD unless otherwise indicated. Chizukit is an herbal preparation. See text for details.

†t Test.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Mar;158(3):217-21.

Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children
A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y.

Pediatric and Adolescent Ambulatory Community Clinic, Petach Tikva, Israel.

Echinacee

Studi clinici

Table 1. Primary Outcome Data*

Variable	Chizukit (n = 150)	Placebo (n = 168)	Reduction, %	P Value
Total No. of episodes	138	308	55	
Total No. of illness days	423	1040	59	
No. (%) of children with ≥1 episodes	85 (53.1)	150 (89.3)	43	<.001†
No. of episodes per child	0.9 ± 1.1	1.8 ± 1.3	50	<.001‡
Days of illness per child	2.6 ± 4.2	6.2 ± 5.0	58	<.001‡
Duration of individual episodes	1.6 ± 1.9	2.9 ± 1.6	45	<.001‡

*Data are mean ± SD unless otherwise indicated. Chizukit is an herbal preparation. See text for detail.

†Difference between proportions test.

‡t Test.

Table 2. Incidence of Respiratory System Infection

Diagnosis	No. (%)		Reduction, %	P Value†
	Chizukit* (n = 150)	Placebo (n = 168)		
Upper respiratory tract infection	79 (47.4)	158 (94.0)	56	<.001
Acute otitis media	31 (19.4)	73 (43.5)	58	<.001
Pneumonia	13 (8.1)	38 (22.6)	66	<.001
Tonsillopharyngitis	10 (6.3)	25 (14.9)	60	.01

*Chizukit is an herbal preparation. See text for details.

†Difference between proportions test.

Forte riduzione nel gruppo “trattato” di:

N. Di casi di malattia

N. Medio di episodi per paziente

Giorni di malattia del bambino

Durata degli episodi individuali

O.M.A

Polmoniti

Faringotonsilliti

Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Mar;158(3):217-21.

Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrell EM, Uziel Y.

Pediatric and Adolescent Ambulatory Community Clinic, Petach Tikva, Israel.

Echinacee

Studi clinici

Forte riduzione nel gruppo “trattato” di:

N. Giorni con febbre

N. Giorni di assunzione antipiretico

N. Giorni di utilizzo di antibiotico

Visite mediche per infez. Resp.

Giorni di assenza scolastica e cure domiciliari

Table 3. Secondary Outcome Data*

Variable	Chizukit (n = 160)	Placebo (n = 168)	Reduction, %	P Value†
Fever				
Total No. of days with	340	902	62	...
Days per child	2.1 ± 2.9	5.4 ± 4.4	...	<.001
Antipyretics				
Total No. of days used	380	815	53	...
Days used per child	2.4 ± 3.5	4.9 ± 3.9	...	<.001
Antibiotics				
Total No. of days used	541	1084	50	...
Days used per child	3.4 ± 5.6	6.5 ± 8.0	...	<.001
Unscheduled visits to physician				
Total No. of visits	333	519	36	...
Visits per child	2.1 ± 2.1	3.1 ± 2.8	...	<.001
Absence from day care or kindergarten				
Total days	367	718	49	...
Days per child	2.3 ± 4.8	4.3 ± 5.6	...	<.001
Rhinitis				
Total No. of days with	771	993	22	...
Days per child	4.8 ± 8.6	5.6 ± 8.1	...	.43
Daytime cough, more than usual				
Total No. of days	642	914	30	...
Days per child	4.0 ± 7.0	5.4 ± 7.6	...	.08
Nighttime cough, more than usual				
Total No. of nights	424	687	36	...
Nights per child	2.7 ± 5.1	4.0 ± 6.0	...	.03

*Data are mean ± SD unless otherwise indicated. Chizukit is an herbal preparation. See text for details.

†t Test.

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Ridotti in modo altamente significativo nel gruppo trattato:

- il numero di bambini che avevano avuto almeno un episodio di malattia,
- il numero medio di episodi per bambino,
- i giorni di malattia per bambino,
- la durata degli episodi individuali.

Statisticamente significativo anche il miglioramento nel gruppo *verum* degli indici "secondari":

- minore il numero dei giorni con febbre,
- dei giorni di assunzione dell'antipiretico e di utilizzo dell'antibiotico,
- di visite mediche per infezioni respiratorie
- dei giorni di assenza da scuola e di cure domiciliari.

Linde K et al. *Echinacea for preventing and treating the common cold.*
Cochrane Database Syst Rev 2006 25; CD000530.

Revisione degli studi pubblicati sul Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, EMBASE, AMED, Centro tedesco per le ricerche sulle medicine complementari.

Inclusi: solo studi controllati con placebo o con nessuno o qualsiasi trattamento e con l'impiego di preparazioni di sola echinacea per la prevenzione o la terapia del raffreddore.

Eclusi: *trial* che impiegassero combinazioni di echinacea o di altre piante.

Inclusi nella revisione:

16 trial per un totale di 22 studi comparativi, tutti in doppio cieco ed in gran parte versus placebo con diverse preparazioni di Echinacea.

Conclusioni: a fronte della presenza di alcune evidenze che preparazioni di parti aeree di *Echinacea purpurea* potrebbero essere efficaci nel trattamento precoce delle malattie da raffreddamento negli adulti, mancano dati costanti e completamente coerenti.



The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Echinacea for preventing and treating the common cold

Preparations of the plant Echinacea are widely used in some European countries and in North America for common colds. (.....) clear evidence that other preparations are effective and that children benefit. Side effects were infrequent but rashes were reported in one trial in children.

Abstract

Authors' conclusions

Conclusioni: a fronte della presenza di alcune evidenze che preparazioni di parti aeree di Echinacea purpurea potrebbero essere efficaci nel trattamento precoce delle malattie da raffreddamento negli adulti, mancano dati costanti e completamente coerenti.



Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Schoop R et al. *Echinacea in the prevention of induced Rhinovirus colds: a meta-analysis.*

Clinical Therapeutics vol 28, no 2, 174-183; 2006

Obiettivo: definire se i risultati negativi ottenuti in precedenti studi sulla efficacia dell'Echinacea nella prevenzione delle infezioni delle alte vie respiratorie da Rhinovirus indotte sperimentalmente fossero dovuti ad inefficacia della pianta o ad una inadeguata dimensione del campione.

- End point primario: sviluppo di sintomi di “*common cold*” ,
- La probabilità di sviluppare un “*common cold*” si è rivelata del 55% più elevata nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con Echinacea (OR 1.55; $P < 0.043$)

Clin Ther. 2006 Feb;28(2):174-83

**Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds:
a meta-analysis.**

Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL.

A. Vogel Bioforce AG, Roggwil, Switzerland. r.schoop@bioforce.ch

Obiettivo: Stabilire se le **evidenze negative** osservate negli studi effettuati sull'attività dell'Echinacea nella **prevenzione** delle infez da Rhinovirus **indotte sperimentalmente** fossero riferibili a:

Inefficacia della droga
vegetale

Vizi del campione

Altre cause

???

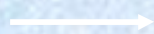
Clin Ther. 2006 Feb;28(2):174-83

Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis.

Schoop R, Klein P, Suter A, Johnston SL.

A. Vogel Bioforce AG, Roggwil, Switzerland. r.schoop@bioforce.ch

234 articoli



3 studi selezionati con infez. Indotte
sperimentalmente –

risultati qualitativamente ineccepibili
(*Quality Reporting of Meta-analysis*)

Dati analizzati complessivamente

La probabilità di manifestare una infez. da Rhinovirus è del

55% superiore nel gruppo placebo

rispetto al gruppo trattato con Echinacea

Echinacea angustifolia, purpurea e pallida

Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis

Sachin A. Shah, Stephen Sander, CMichael White, Mike Rinaldi, CraigJ. Colkman

Echinacea is one of the most commonly used herbal products, but controversy exists about its benefit in the prevention and treatment of the common cold. Thus, we did a meta-analysis evaluating the effect of echinacea on the incidence and duration of the common cold. 14 unique studies were included in the meta-analysis. Incidence of the common cold was reported as an odds ratio (OR) with 95% CI, and duration of the common cold was reported as the weighted mean difference (WMD) with 95% CI. Weighted averages and mean differences were calculated by a random-effects model (DerSimonian-Laird methodology). Heterogeneity was assessed by the Q statistic and review of L'Abbé plots, and publication bias was assessed through the Egger weighted regression statistic and visual inspection of funnel plots. Echinacea decreased the odds of developing the common cold by 53% (OR 0.42; 95% CI 0.25–0.71; Q statistic $p < 0.001$) and the duration of a cold by 1.4 days (WMD -1.44, -2.24 to -0.64; $p = 0.01$). Similarly, significant reductions were maintained in subgroup analyses limited to Echinaguard/Echinacin use, concomitant supplement use, method of cold exposure, Jadad scores less than 3, or use of a fixed-effects model. Published evidence supports echinacea's benefit in decreasing the incidence and duration of the common cold.

Lancet Infect Dis 2007; 7: 473–80

University of Connecticut
School of Pharmacy, Storrs, CT,
USA (SA Shah PharmD,
S Sander PharmD,
CM White PharmD,
M Rinaldi PharmD,
CJ Colkman PharmD);
University of Connecticut
Health Center Division of
Infectious Diseases,
Farmington, CT, USA
(M Rinaldi); and Division of
Drug Information, Hartford
Hospital, Hartford, CT, USA

***Lancet Infect Dis* 2007; 7:473–80**

S A Shah PharmD, S Sander PharmD, C M White PharmD, M Rinaldi PharmD, C I Coleman PharmD.

University of Connecticut, School of Pharmacy, Storrs, CT, USA

- L'Echinacea ha ridotto:
 - il rischio di sviluppare un common cold del 58% (OR 0·42; 95% CI 0·25–0·71; Q statistico $p < 0·001$)
 - la durata degli episodi di 1.4 giorni ($p = 0·01$)

odds ratio

A comparison of the presence of a risk factor for disease in a sample of diseased subjects and non diseased controls. The number of people with disease who were exposed to a risk factor (I.e.) over those with disease who were not exposed (Io) divided by those without disease who were exposed (Ne) over those without who were not exposed (No). Thus $OR = (I.e./Io)/(Ne/No) = I.e. No / Io Ne$.

Echinacea for preventing and treating the common cold

K Linde, B Barrett², K Woelkart³, R Bauer³, D Melchart¹

¹ Centre for Complementary Medicine Research, Technische Universität München, Germany

² Department of Family Medicine, University of Wisconsin-Madison, USA

³ Institute of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacognosy, Karl Franzens-University Graz, Austria

Preparations of the plant Echinacea (family Compositae) are widely used in some European countries and in North America for common colds. Most consumers and physicians are not aware that products available under the term Echinacea differ appreciably in their composition, mainly due to the use of variable plant material, extraction methods and addition of other components. Now we assessed whether there is evidence that Echinacea preparations are 1) more effective than no treatment; 2) more effective than placebo; 3) similarly effective to other treatments in A) the prevention and B) the treatment of the common cold. Outcomes of interest in prevention trials were: number of individuals with one or more colds, and severity and duration of colds; and in treatment trials: total symptom scores, nasal symptoms and duration of colds. Sixteen trials including a total of 22 comparisons of an Echinacea preparation and a control group met the inclusion criteria. The majority had reasonable to good methodological quality. A variety of different Echinacea preparations were used. None of the three comparisons in the prevention trials showed an effect over placebo. Comparing an Echinacea preparation with placebo as treatment, a significant effect

..... Beneficial effects of other Echinacea preparations and for preventative purposes might exist but have not been shown in independently replicated, rigorous randomized trials. [1,2] **Again a recent meta-analysis reported that standardized extracts of Echinacea were effective in the prevention of symptoms of the common cold after clinical inoculation, compared with placebo. [3]**

Una metanalisi (Luglio 2007) ha valutato l'azione dell'echinacea sull'incidenza e sulla durata delle malattie da raffreddamento delle prime vie aeree. Sono stati inclusi 14 studi clinici controllati di buona qualità.

Gli effetti avversi segnalati si sono limitati a sporadici casi di reazioni allergiche cutanee.

La metanalisi conferma che gli estratti di echinacea riducono l'incidenza e la durata delle malattie infettive delle prime vie aeree.

Echinacea angustifolia e purpurea

Reazioni avverse:

Mullins nel 2002 segnala la pur rara possibilità di reazioni allergiche in soggetti atopici (51 casi segnalati in Australia ove la metà circa della popolazione consuma anche autonomamente medicine complementari ed alternative).

Echinacea angustifolia e purpurea

Reazioni avverse

Presunta epatotossicità:

- La monografia ESCOP riporta l'assenza di reazioni avverse e si limita a raccomandare che l'Echinacea non venga assunta per periodi superiori alle otto settimane, in ragione di una ipotizzata epatotossicità.
- In realtà gli alcaloidi pirrolizidinici, ritenuti i responsabili dell'effetto tossico, sono presenti negli estratti di Echinacea in quantità tali da non rappresentare un rischio reale.

Reazioni avverse:

Pazienti in terapia immunosoppressiva:

- In linea teorica questa droga potrebbe essere controindicata nelle malattie autoimmuni (ad es. collagenosi, sclerosi multipla, ecc.).
- La nota è riportata anche nelle Monografie ESCOP.

PROPOLI



Propoli



Origine: deriva dall'attività di raccolta e trasformazione, da parte delle api, di materiale vegetale, prelevato dai fiori, dai germogli e dalla corteccia di alcune piante .

Costituenti principali: resine e balsami, cera.

Effetti principali: **antinfettivo** (batteri, virus, miceti)
immunostimolante, antiflogistico, antiossidante

Impieghi terapeutici:

rinosinusiti, faringotonsilliti e otiti.

Interazioni: non conosciute.

Effetti collaterali: occasionalmente disturbi epigastrici o reazioni allergiche cutanee.

PROPOLI.

Estratto secco nebulizzato e titolato in galangina (min.8%). La sua posologia giornaliera è di 8-10 mg./kg/die, in due somministrazioni lontano dai pasti. Siccome gli studi sulla propoli sono stati condotti con estratti diversi con titoli diversi, il valore posologico suddetto rappresenta un valore medio indicativo.

La dose giornaliera ottimale di flavonoidi totali espressi come galangina è di 0,8-0,9 mg/kg.

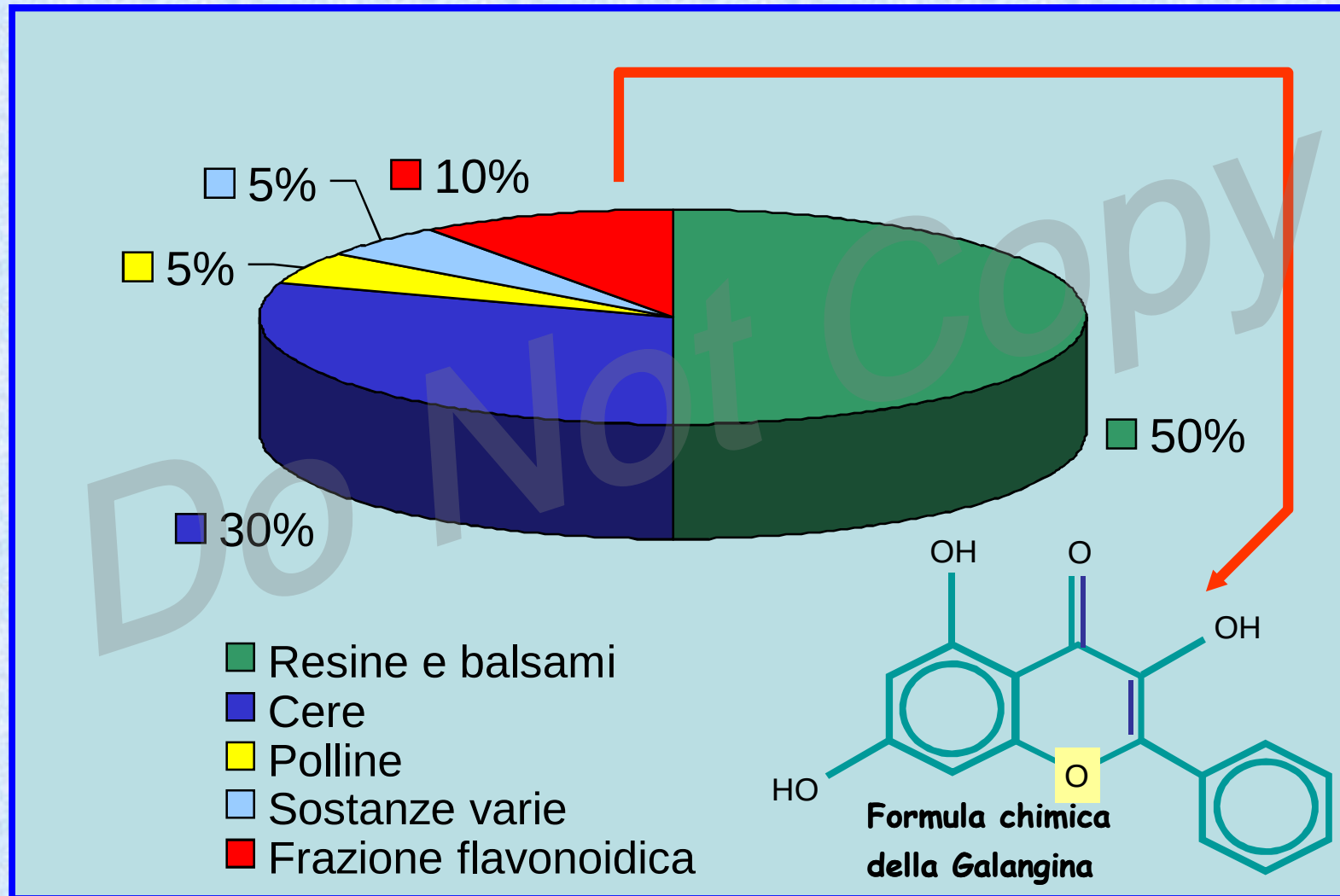


Propoli

Costituenti principali:

Resine e balsami (dal 40 al 50%), Cera (dal 25 al 35%), Flavonoidi di vario tipo (circa il 10%), Polline (circa il 5%), Minerali (circa il 5%).

Composizione percentuale della propoli





Propoli

Preparazione farmaceutica:

estratto secco nebulizzato e titolato in galangina (min.8%) al dosaggio di 8-10 mg/kg/die, suddiviso in tre somministrazioni lontano dai pasti.

Proprietà terapeutiche

PROPOLI



Olio e.- Ac. Organici - Flavonoidi

Az. antibatterica

Stafilo - Strepto - salmonelle - P.Vulgaris *
B.Subtilis. - E.coli - Sh.dissenteriae -
K. Ozenae - Micobatteri

CAPE-alteraz. DNA batterico con formazione di *RNA-m* non efficace - Inibizione adesività - Inibiz. *RNA plimerasi* batterica - Inibiz *Diidrofolato reduttasi* necessaria per l'integrità di membrana - Inibizione motilità e sinergia con antibiotici

Az. antivirale

V.Influenza - V.Herpes

Interferenza con neuraminidasi virali e diminuzione aggancio e penetrazione intracellulare

Az. antimicotica

Candida - Trichosporum - Epidermophyton
- Tricophytum



Proprietà terapeutiche

Az. Anestetica locale

→ In esperimenti su ratto

Az. immunostimolante

→ Aumento neutrofili, macrofagi e attività macrofagica

Az. antiflogistica

→ Attività anticomplemento - inibz. Lipossigenasi

Az. epatoprotettiva

→ Protez. Da danno da paracetamolo e da alcool etilico

Az. antiradicalica

→ Inibizione anione superossido
diminuzione radicali alcossilici

Propoli

Azione antibatterica:

- Attività antibatterica importante, batteriostatica a bassi dosaggi e battericida a dosi superiori, attribuita all'olio essenziale, agli acidi organici ed alle sostanze fenoliche,
- tra gli agenti microbici più sensibili lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, la *Moraxella catarrhalis*, ecc. (Drago L 2001),
- l'estratto secco di propoli titolato al 12% in galangina è in grado in vitro di ridurre in maniera significativa (43%) l'adesione dello *Streptococcus aureus* alla membrana cellulare delle cellule della mucosa orale.



Propoli

- Scompagina il citoplasma, la membrana citoplasmatica e inibisce la sintesi proteica;
- Causa una diminuzione della sintesi del DNA;
- Inibisce la RNA polimerasi di alcuni batteri;
- Inibisce l'attività dell'enzima diidrofolato-reduttasi, essenziale per il metabolismo batterico.

ATTIVITA' ANTIBATTERICA: MITOSI.



**Trattamento con estratto etanologico di Propoli:
processo di divisione cellulare**

Propoli

Scazzocchio F et al. *Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis*. Microbiol Res. 2006 Jan 18

E' stata valutata l'attività antibatterica di un estratto di propoli su numerosi ceppi batterici. Su tutti i ceppi testati è stata evidenziata un'importante azione di inibizione. Aggiunta a farmaci antibatterici ha aumentato in maniera molto significativa l'attività antibatterica di ampicillina, gentamicina, streptomina, in maniera moderata quella di cloranfenicolo, ceftriaxone, vancomicina, non ha avuto nessun effetto sulla eritromicina. Importante l'azione inibitoria sulla attività della lipasi dei 18 ceppi di *Staphylococcus* spp. e sulla coagulasi di 11 ceppi di *Staphylococcus aureus*. Le stesse concentrazioni di estratto hanno mostrato una inibizione con l'adesione e la formazioni di biofilm nello *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P.

Propoli

Freitas SF et al. *In vitro effects of propolis on Giardia duodenalis trophozoites*. Phytomedicine. 2006 Feb;13(3):170-5.

E' stata valutata l'azione di un estratto etanologico di propoli sulla crescita e l'adesività di trofozoiti di Giardia Lamblia. La Propoli si è mostrata in grado di inibire la crescita dei trofozoiti in maniera dose e tempo dipendente. La massima riduzione di crescita è stata osservata alla dose di 125, 250 and 500 mug/ml di propoli, in tutti i tempi di incubazione (24, 48, 72 and 96 h). Con la dose di 125mug/ml si ottenne una riduzione del 50% mentre con la concentrazione di 250 e 500mug/ml l'inibizione era superiore al 60%. Si è osservata anche una inibizione della adesività dei trofozoiti e tutte le dosi testate sono state in grado di determinare il distacco degli stessi. L'osservazione al microscopio ha permesso di rilevare modificazioni della forma del trofozoita e riduzione della frequenza del movimento ciliare.

Propoli

Azione antivirale:

- alcuni studi indicano che la propoli ha una valida azione su molti ceppi di virus:
 - influenzali e parainflenzali, rinovirus ed herpes.



- L'azione antivirale della propoli è confermata da studi in vitro ed in vivo, pare per un'interferenza con la sintesi delle neuraminidasi virali riducendo le possibilità di aggancio e di penetrazione dei virus nelle cellule.
- L'attività sarebbe dovuta all'acido caffeico ed ai suoi esteri, all'olio essenziale ma soprattutto ai flavonoidi e si esplica soprattutto sull'Herpes simplex 1 e 2, sull'Adenovirus , sui virus Influenzali e Parainfluenzali.

Propoli



Huleihel M et al, *Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis*. Isr Med Assoc J. 2002 Nov; 4 (11 suppl): 923-7

L'efficacia della propoli è stata testata in vivo ed in vitro nei confronti dell'herpes simplex virus (HVS). Aggiunta in vitro a colture di cellule infettate con HVS-1 ha inibito del 50% il potere infettante dell'HVS. Il massimo potere inibente si è avuto aggiungendo la propoli prima o durante il processo di contaminazione, ma perfino la somministrazione dopo due ore è riuscita ad ottenere l'80% di protezione.

E' stata somministrata in vivo in ratti neonati infettati per via sottocutanea ed in conigli infettati a livello corneale. Una concentrazione inferiore al 5% è riuscita a prevenire la comparsa e lo sviluppo di lesioni. Gli autori ritengono che la azione antivirale della propoli sia dovuta alla sua capacità di prevenire la penetrazione del virus nelle cellule o alla inibizione di uno dei passaggi replicativi del virus interni alla cellula.

Propoli

Azione antimicotica:

la propoli è attiva su molti funghi che interessano lo strato superficiale della cute, in particolare dei generi *Candida*, *Torulopsis*, *Trichosporum*, *Epidermophyton* e *Tricophyton*, mentre è poco efficace su quelli che si localizzano in profondità.

AZIONE ANTIMICOTICA.

Tale azione è dovuta sia ai polifenoli, sia ai derivati dell'acido cinnamico, sia all'olio essenziale.

E' legata sia al potenziamento delle difese immunitarie sia ad un'azione sulle cellule micetiche simile a quella esercitata sulle cellule batteriche.



Propoli

Martins et al, *Effect of commercial ethanol propolis extract on the vitro growth of Candida albicans collected from HIV-seropositive and HIV-seronegative Brazilian patients with oral candidiasis*. J Oral Sci 2002 Mar; 44(1):41-8

Lo studio ha valutato l'efficacia di un estratto etanolic di propoli al 20% nel bloccare la crescita di ceppi di *Candida albicans* provenienti da pazienti HIV positivi comparandola con quella della nistatina, clotrimazolo, econazolo, fluconazolo.

La propoli si è dimostrata altrettanto efficace della nistatina (zone di inibizione identiche) e significativamente più efficace degli altri agenti antifungini testati.

Rev Iberoam Micol. 2008 Mar;25(1):22-6.

Effect of Mexican propolis extracts from *Apis mellifera* on *Candida albicans* in vitro growth.

Quintero-Mora ML, Londoño-Orozco A, Hernández-Hernández F, Manzano-Gayosso P, López-Martínez R, Soto-Zárate CI, Carrillo-Miranda L, Penieres-Carrillo G, García-Tovar CG, Cruz-Sánchez TA.

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, México



Propoli

Azione immunostimolante:

pare che la propoli abbia una valida azione antiflogistica e sia in grado di aumentare la resistenza dell'organismo contro virus e batteri, forse stimolando la sintesi anticorpale e l'attività dei globuli bianchi. Infatti è stato notato un aumento del numero dei granulociti neutrofili, dei macrofagi e della loro attività, sia in vitro sia in vivo.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

La propoli aumenta la resistenza dell'organismo contro virus e batteri, stimolando l'attività dei leucociti.

Infatti causa aumento del numero dei granulociti neutrofili e dei macrofagi e della loro attività fagocitaria, sia in vitro sia in vivo. Stimola anche la produzione di interleuchine, in particolare la 1, la 6 e la 10, di alfa interferone e di TNF.

Sicuramente rilevanti a tal fine sono i bioflavonoidi e la vitamina C presenti in questa sostanza, oltre all'acido caffeico e ai suoi esteri, in particolare il CAPE.

DATI CLINICI.

Studio clinico su 10 volontari sani per valutare l'effetto immunostimolante della propoli. 500 mg/die di estr. secco per 13 giorni,

Valutazione: livelli di TNF alfa, interleukina 6 e interleukina 8 e valutazione in vitro della liberazione di TNF, interleukina 6 e interleukina 8 indotta da LPS su leucociti prelevati dai soggetti.

Risultati: > significativo dei livelli dei suddetti parametri, sia di quelli plasmatici sia di quelli in vitro su leucociti. I livelli max. di **interleukina 6** dopo circa **13** giorni, quelli di **interleukina 8** e di **TNF** dopo **4** giorni. Non effetti collaterali significativi.

Bratter C. et al. Prophylactic effectiveness of propolis for immunostimulation: a clinical pilot study. Forsch. Komplementarmed 6, 256-260, 1999.

DATI CLINICI.

440 bambini di età compresa tra gli 8 e i 10 anni abitanti in regioni con forte inquinamento industriale, che avevano un'elevatissima incidenza di malattie infettive delle prime vie aeree con notevole aumento della ferritina e della transferrina.

Risultati: Il trattamento con soluzione idroalcolica di propoli ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di queste proteine e ha diminuito notevolmente sia l'incidenza sia la gravità delle malattie infettive delle prime vie aeree.

Sojka L. et al. Acute-phase proteins in children from industrially polluted regions: influence of treatment. *Pediatr. Pol.* 71, 111-116, 1996.

PROPOLI

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE

DATI CLINICI PEDIATRIA

Studio random doppio cieco su 328 bambini trattati con preparato a base di Propoli, Echinacea, Vit C sull'incidenza e la durata delle malattie respiratorie invernali

Significativa riduzione dell'incidenza e durata delle malattie (n.giorni di febbre, n.giorni con antipiretico, n.giorni utilizzo antibiotico, n. visite mediche per infez. Resp., n. giorni assenza da scuola e cure domiciliari)

Cohen,- Arch.Pediatr.Adoles. Med 2004

PROPOLI

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE

J Ethnopharmacol. 2007 Aug 15;113(1):1-14. Epub 2007 May 22.

Propolis and the immune system: a review.

Sforcin JM.

Department of Microbiology and Immunology, Biosciences Institute, UNESP,
18618-000



Propoli

Azione antiossidante:

azione "radical scavenger" diretta dei flavonoidi e del CAPE (Fenil-etil-estere dell'acido caffeico).

Inibisce azione della Glutathione-perossidasi endogena con conseguente risparmio di Glutathione.

Inibisce la xantina-ossidasi con minore produzione di radicali liberi

PROPOLI

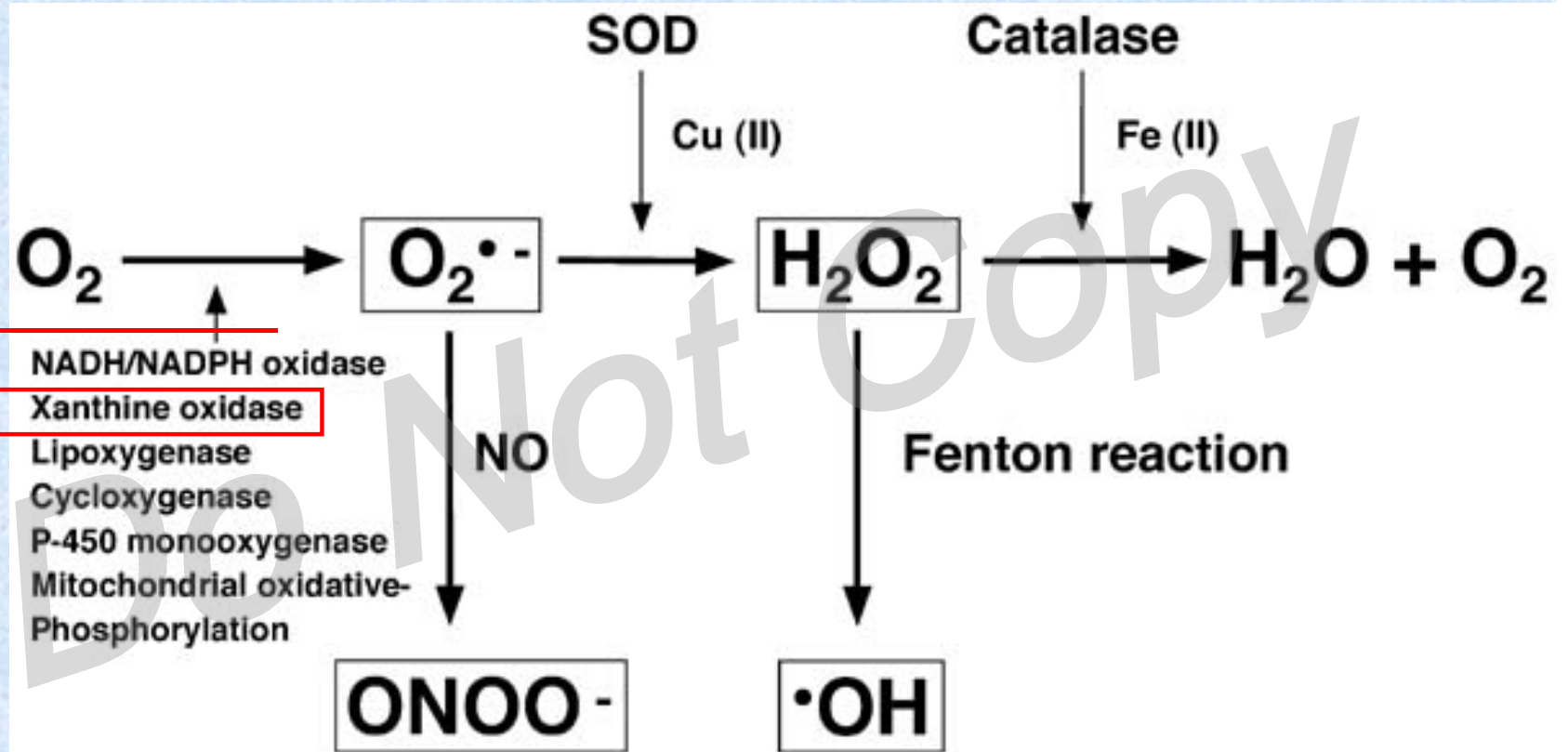
AZIONE ANTIRADICALICA

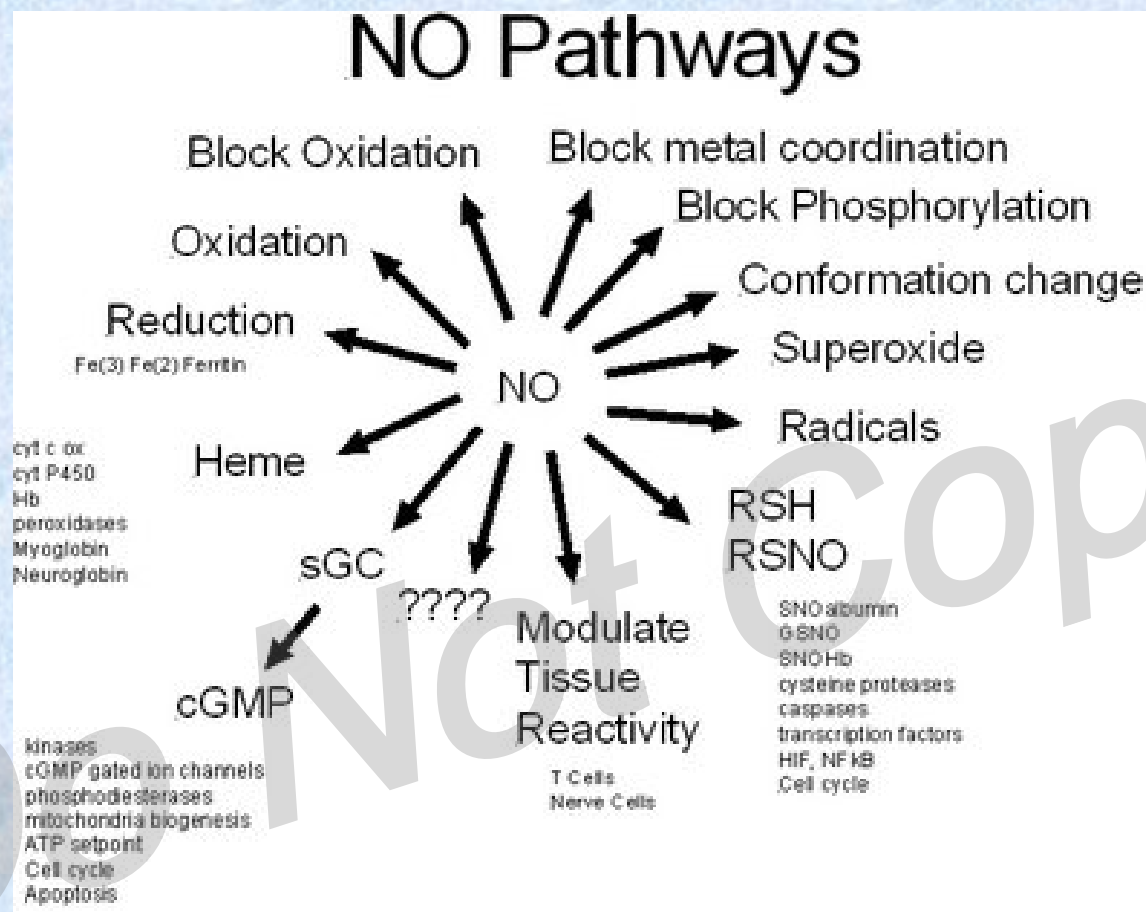
E' legata soprattutto ai polifenoli e alle vitamine C ed E

I flavonoidi, e con loro molti fenoli (soprattutto i tocoferoli), reagiscono coi radicali liberi, impedendo così le degradazioni legate alla loro intensa reattività a livello dei fosfolipidi della membrana cellulare.

Si è visto che la produzione di superossidi generati dalla reazione xantina-xantina ossidasi è inibita del 50% dall'aggiunta di 6,5 microgrammi di soluzione idroalcoolica di propoli, mentre l'effetto di scavenging sulla generazione dei radicali alcossilici si è dimostrato **simile a quello dell'alfa tocoferolo.**

PROPOLIS





Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. Biol Pharm Bull. 2003;26(4):487-91).

AZIONE ANTIRADICALICA.

Studio nel ratto sull'effetto del CAPE sullo stato ossidativo del muscolo cardiaco in ratti resi diabetici con la streptozotocina. Animali divisi in 3 gruppi: 1) controlli, 2) ratti diabetici non trattati e 3) ratti diabetici trattati col CAPE alla dose di 10 $\mu\text{mol/kg/die}$ per 2 mesi.

Valutazione: Al termine i livelli intracardiaci di SOD, catalasi, glutathione perossidasi e malondialdeide.

Risultati: Nei ratti diabetici non trattati i livelli di malondialdeide erano nettamente aumentati, ma venivano significativamente ridotti nei ratti trattati col CAPE. Nei ratti del gruppo 2 i livelli di SOD e di catalasi erano elevati e superiori a quelli osservati negli animali dei gruppi 1 e 3. L'attività della glutathione perossidasi era simile nei gruppi 1 e 2, ma era più elevata nel gruppo 3.

Il CAPE riduce lo stress ossidativo a livello miocardico causato dal diabete mellito grazie alle sue proprietà antiossidanti/antiradicaliche.

Okutan H. Et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. Clin Biochem. 38(2):191-6., 2005.

Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Mar;5(1):71-5. Links

Green brazilian propolis action on macrophages and lymphoid organs of chronically stressed mice.

Missima F, Sforcin JM.
Department of Microbiology and Immunology, Biosciences Institute, UNESP,
18618-000 Botucatu, S.P., Brazil.

PROPOLI

AZIONE ANTIFLOGISTICA

Ha attività anticomplementaria, inibendo l'attività funzionale della subunità C3 del complemento, con inibizione dell'emolisi indotta dal complemento.

Inoltre la propoli inibisce la 5 alfa lipo-ossigenasi in modo non competitivo, dose dipendente e reversibile, in particolare in caso di fatti flogistici, con netto calo del rilascio di prostaglandine e leucotrieni da parte dei macrofagi.

Sembra anche in grado di ridurre la liberazione di istamina in risposta a stimoli flogogeni.

Propoli

Tan-No K et al. Anti-inflammatory effect of propolis through inhibition of nitric oxide production on carrageenin-induced mouse paw edema. Biol Pharm Bull. 2006 Jan;29(1):96-9.

E' stata testata sull'edema da carragenani nella zampa di topo in raffronto con Diclofenac e con L-N(G)-nitro arginine methyl ester (L-NAME).

Somministrata 10 minuti prima della iniezione di carragenina la propoli ha dimostrato un effetto antinfiammatorio significativo. Questo effetto era inibito in maniera significativa dalla L-arginina un precursore dell'ossido nitrico, mentre non era inibito dalla D-arginina.

Questi risultati indicano che l'effetto antinfiammatorio della propoli si realizza attraverso l'inibizione della produzione dell'ossido nitrico come per L-NAME.

PROPOLI

AZIONE ANTIFLOGISTICA

EFFICACIA ANTIINFIAMMATORIA DI UN PREPARATO STANDARDIZZATO DI PROPOLI

Roberto Della Loggia, Gianmario Altinier, Silvio Sosa e Aurelia Tubaro

Facoltà di Farmacia, Università di Trieste

Piante Medicinali®, 2004, Vol. 3, n°1 • pp. 5-8

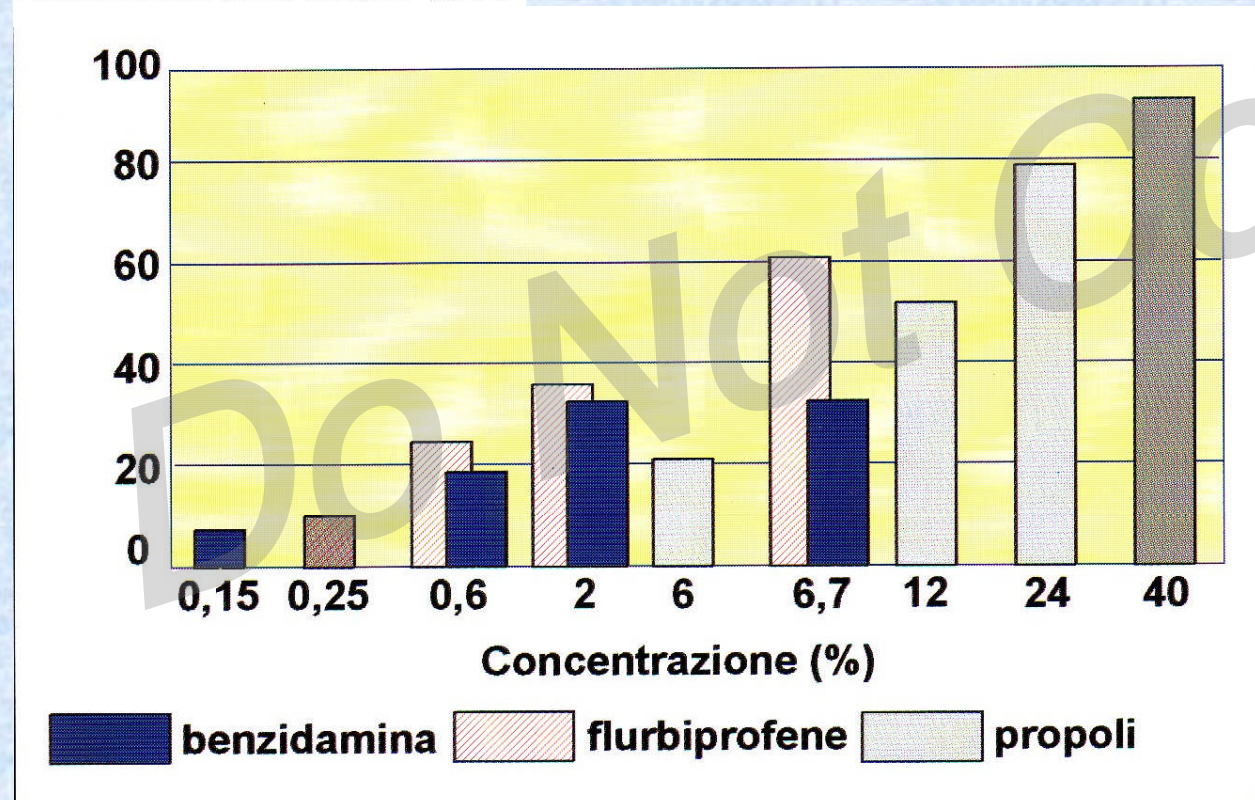


Fig. 1 – Estrapolazione delle attività antiinfiammatorie di preparati per uso topico di flurbiprofene allo 0,25%, di benzidamina allo 0,15% e dell'estratto di propoli al 40% (colonne con grigio scuro).

PROPOLI

AZIONE ANTIFLOGISTICA

Propoli CAPE (estere feniletilico dell'acido caffeico) e attività antiinfiammatoria dell'estratto

Inibizione delle cicloossigenasi (COX-1 e COX-2):

sia il **CAPE** che la galangina contribuiscono all'attività totale della propoli, ma l'estratto etanologico privato del CAPE, è risultato 10 volte meno potente

The inhibitory effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester on cyclooxygenase activity in J774 macrophages. Phytomedicine. 2002 Sep;9(6):530-5)

The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis. Fitoterapia. 2002 Nov;73 Suppl 1:S30-7.)

PROPOLI

AZIONE ANTIFLOGISTICA

Propoli CAPE (estere feniletilico dell'acido caffeico)
e attività antiinfiammatoria dell'estratto

Studio farmacologico sui 3 principali modelli di infiammazione:

edema da caragenina (zampa), pleurite (da carragenina) e artrite da adiuvante.

Sia l'estratto di propoli con il CAPE che il CAPE isolato hanno inibito tutti e 3 i modelli di infiammazione, mentre l'estratto di propoli senza il CAPE e la galangina non hanno dimostrato effetti positivi nell'infiammazione sia cronica, che acuta.

Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract.
Fitoterapia. 2002 Nov;73 Suppl 1:S53-63.

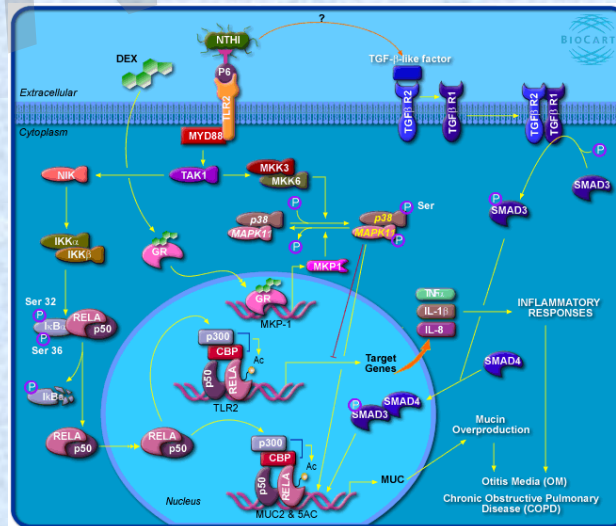
PROPOLI

AZIONE ANTIFLOGISTICA

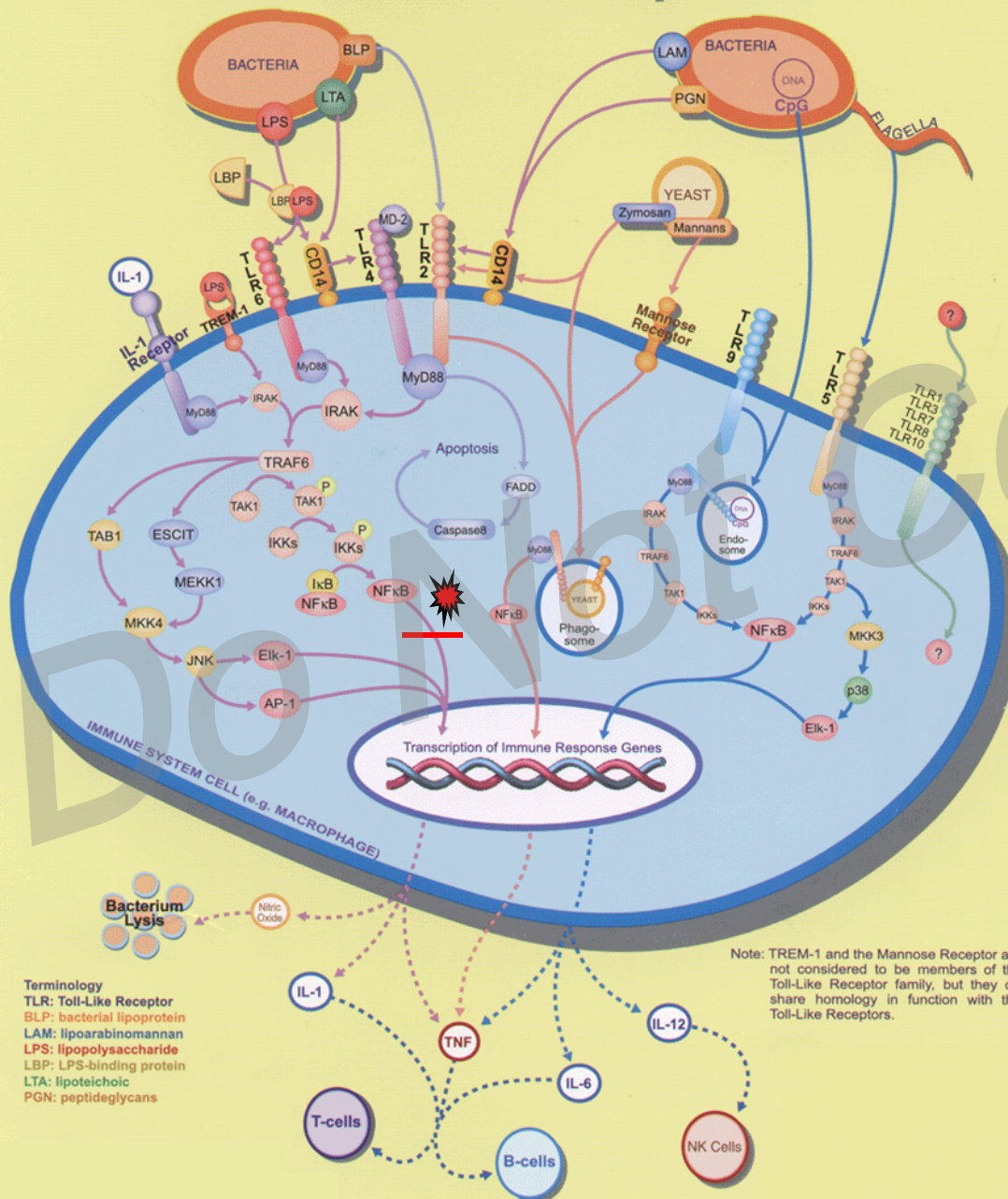
Inibizione dell'NF-kB, fattore di trascrizione di numerosi geni pro-infiammatori

Il CAPE è risultato un potente e specifico inibitore dell'attivazione dell'NF-kB, e questo spiegherebbe le sue molteplici **attività antiinfiammatorie e immunomodulanti**

(Natarajan K., et al.. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(17):9090-5).



Toll-Like Receptors



CAPE

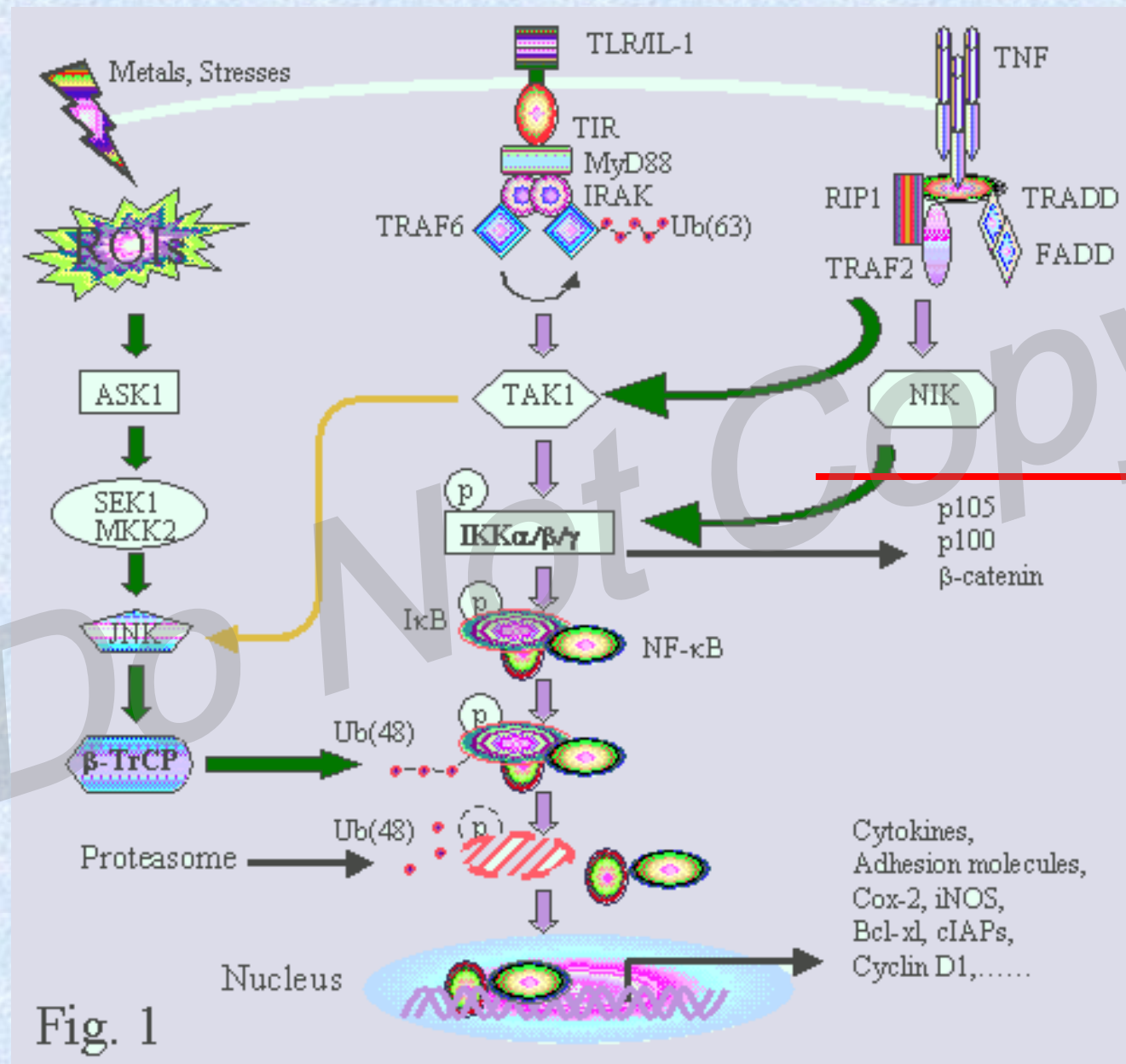


Fig. 1

CAPE

AZIONE ANESTETICA LOCALE.

Paragonabile a quella indotta dalla novocaina, e dovuta a principi attivi contenuti nella parte balsamica.

Inibisce l'edema indotto dalla formalina o dalla capsicina nella zampa del ratto per via orale alla dose di 25 mg/kg 1 ora prima dell'iniezione della sostanza flogogena.

Inibisce anche l'iperalgnesia indotta dalla somministrazione intraplantare di bradichinina.

La soluzione idroalcoolica di propoli è attiva contro il dolore di origine chimica ma non contro quello di origine termica.

Quindi l'azione antidolorifica non è collegata all'attivazione del sistema oppioide e/o alla liberazione di sostanze oppiodi.

Propoli

Tossicologia:

le prove tossicologiche eseguite in animali da esperimento sembrano indicare che la propoli sia un prodotto praticamente atossico, anche a dosi piuttosto elevate e prolungate nel tempo. Dosi di 15g/kg nel cane e nel ratto non hanno dato luogo a reazioni collaterali apprezzabili, neppure se questa dose era somministrata per un periodo di 30 giorni consecutivi.



Propoli

Occasionalmente secchezza delle fauci e disturbi epigastrici di discreta entità, talora associati a diarrea, che peraltro scompaiono prontamente con la sospensione del trattamento.

Può anche provocare reazioni allergiche cutanee in soggetti particolarmente predisposti, che regrediscono con la sospensione del trattamento.

Non utilizzabile in gravidanza ed allattamento.

Azione principale: anti-infettiva (antibatterica, antivirale) e antiflogistica.

Indicazioni principali:

Malattie infettive delle prime vie aeree, come curativo ma in parte anche come preventivo.

Infezioni del cavo orale.

Acne giovanile.

Piccole infezioni cutanee.

Boswellia serrata



Origine: regioni aride montagnose dell'India centrale

Famiglia: Burseraceae.

Parte utilizzata: La droga è rappresentata dalla resina gommosa (salai guggal) che fuoriesce dalla corteccia incisa.

Costituenti principali: oleoresine, triterpeni.

Preparazione farmaceutica: estratto secco nebulizzato e titolato in acidi boswellici min. 4% (Letteratura internazionale).

Posologia giornaliera: 12-14 mg/kg/die (Sannia), in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti.

Principali effetti: Ac. Boswellici specifici inibitori in vitro della 5-lipossigenasi e della sintesi dei leucotrieni

Impieghi terapeutici: come trattamento di supporto per l'artrosi, i processi infiammatori delle prime vie aeree, l'asma bronchiale, gli stati febbrili e dolorosi, la dismenorrea e la cefalea

Interazioni: non conosciute.

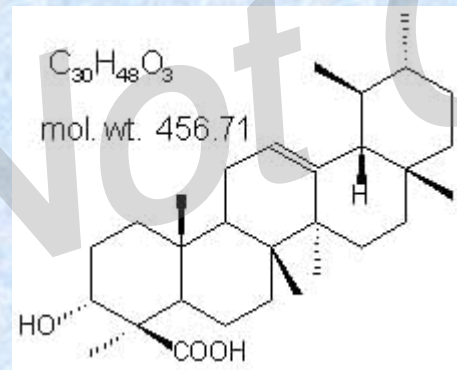
Effetti collaterali: nessuno conosciuto.



Boswellia Serrata

Costituenti principali:

La resina gommosa (salai guggal) che fuoriesce dalla corteccia incisa della Boswellia, è ricca di resine ed oli essenziali, i cui principi attivi fondamentali sono gli acidi boswellici.

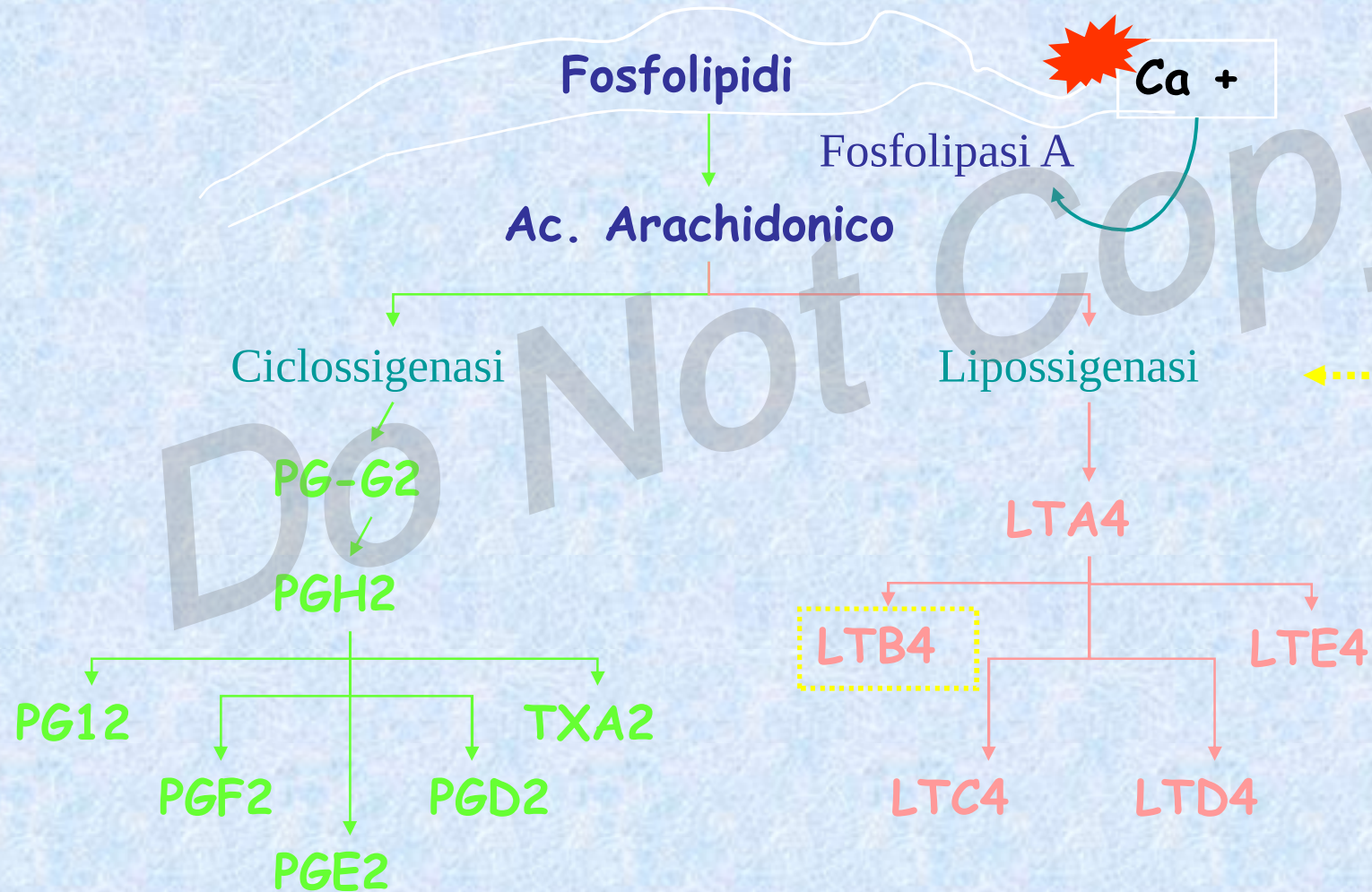


Contiene monosaccaridi (20%), terpeni (60-70%) costituiti da α - pinene, β -fellandrene e da una miscela di acidi triterpenici derivati dall'acido boswellico; gomme e di gommoresine (20%) e piccole quantità di olio essenziale.

Boswellia serrata

Proprieta':

Az. Antiflogistica



AZIONE ANTIFLOGISTICA E ANTIDOLORIFICA.

Gli ac. boswellici ostacolano in modo dose dipendente la formazione di leucotriene B₄ a partire dall'ac. arachidonico, per inibizione selettiva della 5-lipo-ossigenasi, ma non influenzano la ciclo-ossigenasi e la 12-lipo-ossigenasi.

Questa droga inibisce, in vitro, le elastasi e le ialuronidasi, proteggendo così i tessuti connettivo-elastico e cartilagineo.

Per questo motivo l'azione della Boswellia a livello articolare è anche curativa, poiché riduce l'assottigliamento della cartilagine articolare facilitato dagli enzimi suddetti.

Boswellia Serrata

Principali effetti:

Studi farmacologici sperimentali in differenti modelli animali hanno dimostrato che:

- L'acido acetil-11-cheto-b-boswellico (AKBA) e tutti gli acidi boswellici presenti nell'estratto della droga sono specifici inibitori in vitro della sintesi dei leucotrieni e della 5-lipossigenasi (enzima chiave nella biosintesi dei leucotrieni) con meccanismo diretto e non competitivo.
- Gli acidi boswellici bloccano l'elastasi leucocitaria umana (come molti triterpeni pentaciclici :ac. ursolico, ac. arachidonico, ecc), proteasi sierica prodotta e rilasciata dai polimorfonucleati che per la sua aggressività sembra giocare un ruolo fondamentale in molte malattie gravi quali fibrosi cistica, artrite reumatoide, glomerulonefrite, processi infiammatori bronchiali cronici, ecc.

Boswellia Serrata

Gupta I et al. Effects of Boswellia serrata gum resin in patient with bronchial asthma: results of a double blind, placebo-controlled, 6- week clinical study. Eur J Med Res. 1998 Nov 17,3(11):511-4.

In uno studio in doppio cieco controllato con placebo, 40 pazienti (età 18-75) con storia di asma (durata media 9.58 ± 6.07 anni) sono stati trattati per 6 settimane con una preparazione di Boswellia alla dose di 300 mg per 3 volte al giorno.

A paragone del solo 27% dei pazienti migliorati nel gruppo di controllo, il 70% dei pazienti trattati presentò un miglioramento della malattia in termini di scomparsa dei segni fisici (dispnea, ronchi), riduzione del numero degli attacchi d'asma, aumento di FEV1, FVC e PEF, diminuzione di eosinofilia e VES.

Boswellia Serrata

Gerhardt H et al. Therapy of active Crohn disease with Boswellia serrata extract H15. Gastroenterol. 2001 Jan; 39 (1):11-7

È stata studiata l'efficacia e la sicurezza di un estratto standardizzato di Boswellia serrata nel morbo di Crohn in confronto con mesalazina.

Lo studio randomizzato, doppio cieco, controllato, ha coinvolto 44 pazienti trattati con estratto di Boswellia e 39 con mesalazina; endpoint primario la variazione del Crohn Disease Activity Index tra l'inizio ed il termine del trattamento.

L'estratto di Boswellia si è mostrato efficace quanto la mesalazina.

Gli autori commentano che, data la sicurezza e la tollerabilità dimostrata dalla Boswellia serrata, questa può essere considerata migliore della mesalazina in termini di valutazione complessiva rischio-beneficio.

Boswellia Serrata

Kimmatar N et al. Efficacy and tolerability of Boswellia extract in treatment of osteoarthritis of knee- a randomized double blind placebo controlled trial. Phytomedicine 2003 Jan; 10(1):3-7

Studio clinico randomizzato in doppiocieco, controllato con placebo che ha studiato l'efficacia e la sicurezza della Boswellia serrata nel trattamento dell'artrosi del ginocchio.

Sono stati inseriti nello studio 30 pazienti:
15 nel gruppo verum (Boswellia serrata estratto secco 333 mg per 3 volte al giorno) e 15 nel gruppo placebo;
essi ricevettero per 8 settimane prima l'uno poi l'altro trattamento

Dopo il primo intervento fu registrato un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.01$) della sintomatologia dolorosa, riduzione della tumefazione e miglioramento funzionale del ginocchio e della deambulazione.

Dopo il crossover il gruppo verum ha mostrato un netto peggioramento dei sintomi.

L'estratto è stato ben tollerato salvo che per qualche minore effetto collaterale a livello gastrointestinale

Boswellia Serrata

Reising et al. Determination of boswellic acids in brain and plasma by high- performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Anal Chem. 2005 Oct 15;77(20):66640-5

Gli autori hanno sviluppato un sistema di determinazione simultanea dei livelli, nel sangue e nel cervello di maiale e ratto, di KBA (acido cheto- β -boswellico) ed AKBA (acido acetil-11-cheto- boswellico) i più potenti tra gli acidi boswellici.

A distanza di 3 ore da una singola dose orale di Boswellia è stato possibile determinare un livello di KBA ed AKBA rispettivamente di 99ng/gr e 95 ng/g di tessuto.

BOSWELLIA SERRATA

Tossicologia: nel ratto non sono stati osservati effetti negativi sul feto né sugli apparati cardiovascolare, gastroenterico e respiratorio e neppure sul sistema nervoso.

La LD 50 nel ratto sia per via orale sia per via intraperitoneale era superiore a 2g/kg/die.

Boswellia Serrata

Sono stati condotti anche studi di teratogenicità, somministrando per via orale ai ratti gli acidi boswellici alle dosi di 250, 500 e 1000 mg/kg/die dal sesto al quindicesimo giorno di gravidanza.

Non vi sono stati effetti negativi sul periodo di gestazione, sul peso e sulla taglia dei cuccioli, sul tasso di natalità e sullo sviluppo psico fisico dei neonati.

PUO' essere utilizzata in gravidanza.

Boswellia serrata

Community
register of
orphan
medicinal
products



Boswellia serrata resin extract

[Back to chronological list >>](#)

EU orphan designation number:

EU/3/02/117

Active ingredient:

Boswellia serrata resin extract

Indication:

Treatment of peritumoral oedema derived from brain tumours

Sponsor:

Pharmasan GmbH

European Commission procedures

Close date procedure	Procedure type	EMEA number	Decision	decision docs	annex
23/10/2002	Orphan - Initial designation	EMEA/OD/06/02	C(2002)4108 of 21/10/2002	dec 	

[Phytomedicine](#). 2008 Jan 26

Boswellic acids: A leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders.

[Singh S](#), [Khajuria A](#), [Taneja SC](#), [Johri RK](#), [Singh J](#), [Qazi GN](#).

Department of Pharmacology, Indian Institute of Integrative Medicine (CSIR), Canal Road, Jammu Tawi 180001, J&K, India.

[Phytother Res](#). 2008 Mar;22(3):340-8

Immunomodulatory activity of biopolymeric fraction BOS 2000 from *Boswellia serrata*.

[Khajuria A](#), [Gupta A](#), [Suden P](#), [Singh S](#), [Malik F](#), [Singh J](#), [Gupta BD](#), [Suri KA](#), [Srinivas VK](#), [Ella K](#), [Qazi GN](#).

Division of Pharmacology, Indian Institute of Integrative Medicine, (CSIR, Jammu) 180001, India.

[J Herb Pharmacother](#). 2004;4(3):63-83

***Boswellia*: an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration.**

[Basch E](#), [Boon H](#), [Davies-Heerema T](#), [Foppo I](#), [Hashmi S](#), [Hasskarl J](#), [Sollars D](#), [Ulbricht C](#).

[Curr Med Chem](#). 2006;13(28):3359-69

Boswellic acids: biological actions and molecular targets.

[Poeckel D](#), [Werz O](#).

Department of Pharmaceutical Analytics, Institute of Pharmacy, Eberhard-Karls-University Tuebingen, Auf der Morgenstelle 8, 72076 Tuebingen, Germany.



Acerola- *Malpighia puniceifolia*

MALPIGHIA PUNICIFOLIA (Acerola).

FAMIGLIA: Malpighiaceae.

HABITAT: tipica della zona caraibica e del Brasile, è coltivata in altri paesi a clima temperato caldo.

PARTE USATA: i frutti.

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE: estratto secco nebulizzato e titolato in vitamina C (fino al 25%).

Il suo dosaggio giornaliero va da 5 a 8 mg./kg, suddivisi in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti.

COMPOSIZIONE CHIMICA: è ricca di acido ascorbico (vitamina C), che può arrivare a rappresentare fino al 25% del peso della droga secca. Essa è accompagnata da altri acidi organici. Importante è il contenuto di flavonoidi e soprattutto di antocianidine, in particolare cianidin-3-glucoside.

PROPRIETA' CURATIVE.

La vitamina C è idrosolubile e termolabile. E' essenziale in molti processi ossidativi, ad esempio sintesi di collagene e di carnitina.

Favorisce la conversione del ferro a livello intestinale da ione ferrico a ione ferroso.

Ha anche una buona azione antiossidante, in associazione con vit.A, vit.E e selenio. Tale azione antiossidante è presente nella forma naturale estrattiva e meno in quella sintetica. Ciò perché la forma naturale è formata da 2 subunità, dette C1 e C2, mentre quella di sintesi manca del fattore C2, che è un pentaidrossiflavanolo molto instabile.

E' importante per le funzioni del sistema immunitario.

Infatti i linfociti T contengono molta vit.C, ma tale contenuto scende progressivamente con l'età e durante le infezioni sia batteriche sia virali.

PROPRIETA' CURATIVE.

Il fumo e l'alcool riducono i livelli ematici di questa vitamina. Le riserve di vit.C si esauriscono rapidamente sotto sforzo. Accresce la produzione di adrenalina durante l'esercizio fisico e aiuta l'organismo ad utilizzare i grassi come fonte energetica, risparmiando il glicogeno.

Nel ratto gli antocianosidi potenziano l'azione analgesica della morfina quando somministrata in dosi molto piccole per via sottocutanea.

Essi hanno anche azione antiflogistica in vitro alla dose di 60 mM/l., per inibizione delle endoperossido sintetasi tipo1 e tipo 2 e della prostaglandina H sintetasi, con calo della produzione di questa sostanza.

Le antocianidine hanno una spiccata azione antiossidante, paragonabile a quella della vitamina E.

TOSSICOLOGIA.

EFFETTI COLLATERALI: trascurabili.

CONTROINDICAZIONI: Può facilitare la formazione di calcoli renali a causa dell'eccessiva escrezione di ossalato. Può far aumentare l'assorbimento del ferro.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: nessuna degna di nota.

DATI TOSSICOLOGICI: non noti.

Azione principale: antiossidante e immunostimolante in quanto fonte di vitamina C naturale.

Indicazioni principali:

Malattie infettive delle prime vie aeree, sia come curativo sia come preventivo,

Anemie ferrocarenziali.

Ipovitaminosi C di qualsiasi origine.

*Uncaria
tomentosa*



UNCARIA TOMENTOSA.

FAMIGLIA Rubiaceae.

HABITAT: il continente sudamericano, in particolare nelle foreste di Perù, Colombia e Brasile.

PARTE USATA: la corteccia e la radice.

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE CONSIGLIATE: estratto secco nebulizzato e titolato in alcaloidi ossindolici totali min.3%. Il suo dosaggio giornaliero va da 2 a 4 mg/kg/die., suddivisi in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti.

COMPOSIZIONE CHIMICA.

E' una droga ricca di alcaloidi del gruppo dell'oxindolo tetra e pentaciclici, in particolare rincofillina, isorincofillina e i loro N-ossidi quali mitrafillina, diidrocorinanteina, irsutina, irsuteina e isomitrafillina.

Nelle radici ritroviamo anche pteropodina e isopteropodina.

Recentemente sono stati identificati dei glicosidi dell'acido quinovico, finora in numero di sette, che sono dei derivati triterpenici dell'acido quinovico.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Potenzia l'attività delle cellule NK e dei linfociti T citotossici. Tale effetto richiede 2-3 giorni per le cellule NK e circa 3 settimane per i linfociti T citotossici.

Ha come bersaglio elettivo le cellule ad azione citotossica sia specifiche sia aspecifiche, con un effetto simile agli interferoni umani, capaci di trasformare le cellule NK nelle più efficienti cellule LAK e di potenziare l'attività dei linfociti T citotossici.

Aumenta la produzione di interleukina 1 e di interleukina 6 da parte di macrofagi alveolari di ratto in modo dose dipendente.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Uno studio nel ratto ha dimostrato che un estratto di *Uncaria* proteggeva contro una dose letale di *Listeria monocytogenes* a dosi di 50, 100, 150 o 200 mg/kg/die per 7 giorni, aumentando il numero di animali sopravvissuti dopo 7 giorni al 35%.

L'estratto preveniva anche la mielosoppressione e la splenomegalia causate dall'infezione e aumentava il numero dei neutrofili nel midollo osseo.

Questa stimolazione della mielopoiesi era massima alla dose di 100 mg/kg/die ed era accompagnata da significativi aumenti dei livelli di IL1 e IL6 nel midollo.

Lo studio indica che l'estratto di *Uncaria* può proteggere il ratto dall'infezione letale da *Listeria* grazie alla sua azione di stimolo della mielopoiesi con aumento delle IL1 e IL6 nel midollo osseo.

Eberlin S. Et al. *Uncaria tomentosa* extract increases the number of myeloid progenitor cells in the bone marrow of mice infected with *Listeria monocytogenes*. *Int Immunopharmacol.* 5(7-8):1235-46, 2005.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

Nei paz. trattati con la droga vi è un aumento significativo della chemiotassi leucocitaria, dell'indice di fagocitosi, della attività killer intracellulare e dell'attività natural killer (NK).

Dopo un giorno di incubazione con la droga le cellule NK non mostravano azione tumoricida nei confronti delle cellule eritroleucemiche K562, ma già dopo 2 giorni vi era un aumento dell'attività citotossica di circa il 15%, che aumentava ancora di circa il 40% il terzo giorno.

Gli alcaloidi pentaciclici sembrano essere i componenti più importanti del fitocomplesso per il verificarsi dell'azione immunostimolante.

AZIONE ANTIFLOGISTICA

Nella zampa del ratto si è osservata una diminuzione della flogosi indotta da carragenina di circa il 22% per dosi di 3 mg/kg e di circa il 29% per dosi di 10 mg/kg per os, con un consensuale aumento dell'indice di chemiotassi leucocitario, dell'indice fagocitario e dell'attività killer intracellulare.

Nel modello dell'edema da carragenina nella zampa del ratto vi era una riduzione significativa della capacità dell'NF-KappaB di legarsi al DNA e una scarsa inibizione delle ciclo-ossigenasi.

DATI CLINICI

Studio controllato sull'effetto antidolorifico e antiflogistico di un estr. idroalcoolico in paz. con artrite reumatoide. 40 paz. con sulfasalazina o con idrossiclorochina, per 12 mesi. Nei primi 6 mesi estr. o placebo, nei secondi 6 mesi solo estr.

Risultati: Dopo 6 mesi una significativa riduzione ($p < 0,044$) del dolore nei paz.verum rispetto a quelli placebo. Dopo 12 mesi la Δ del dolore era nettamente migliore ($p < 0,003$), e così pure il punteggio del test di Ritchie ($p < 0,004$) se comparati con i punteggi ottenuti al termine della prima fase.

Effetti collaterali molto ridotti e limitati a moderati dolori gastrointestinali, in due casi con diarrea.

Mur E. et al. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 29, 678-681, 2002.

TOSSICOLOGIA.

EFFETTI COLLATERALI: Una dose eccessiva può dare diarrea, che regredisce con la sospensione della terapia.

CONTROINDICAZIONI: E' sconsigliabile in gravidanza e durante l'allattamento per probabile azione sulla muscolatura uterina e perchè attualmente non esistono dati sull'azione sul feto.

Non utilizzare nel bambino sotto i 10 anni.

E' controindicata in pazienti in cui viene provocata un'immunodepressione iatrogena a scopi terapeutici.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: non note.

DATI TOSSICOLOGICI: Nessun estratto della droga manifesta attività mutagenica, mentre l'attività antimutagenica è evidente sia in vitro sia in vivo.

Azione principale: immunostimolante.

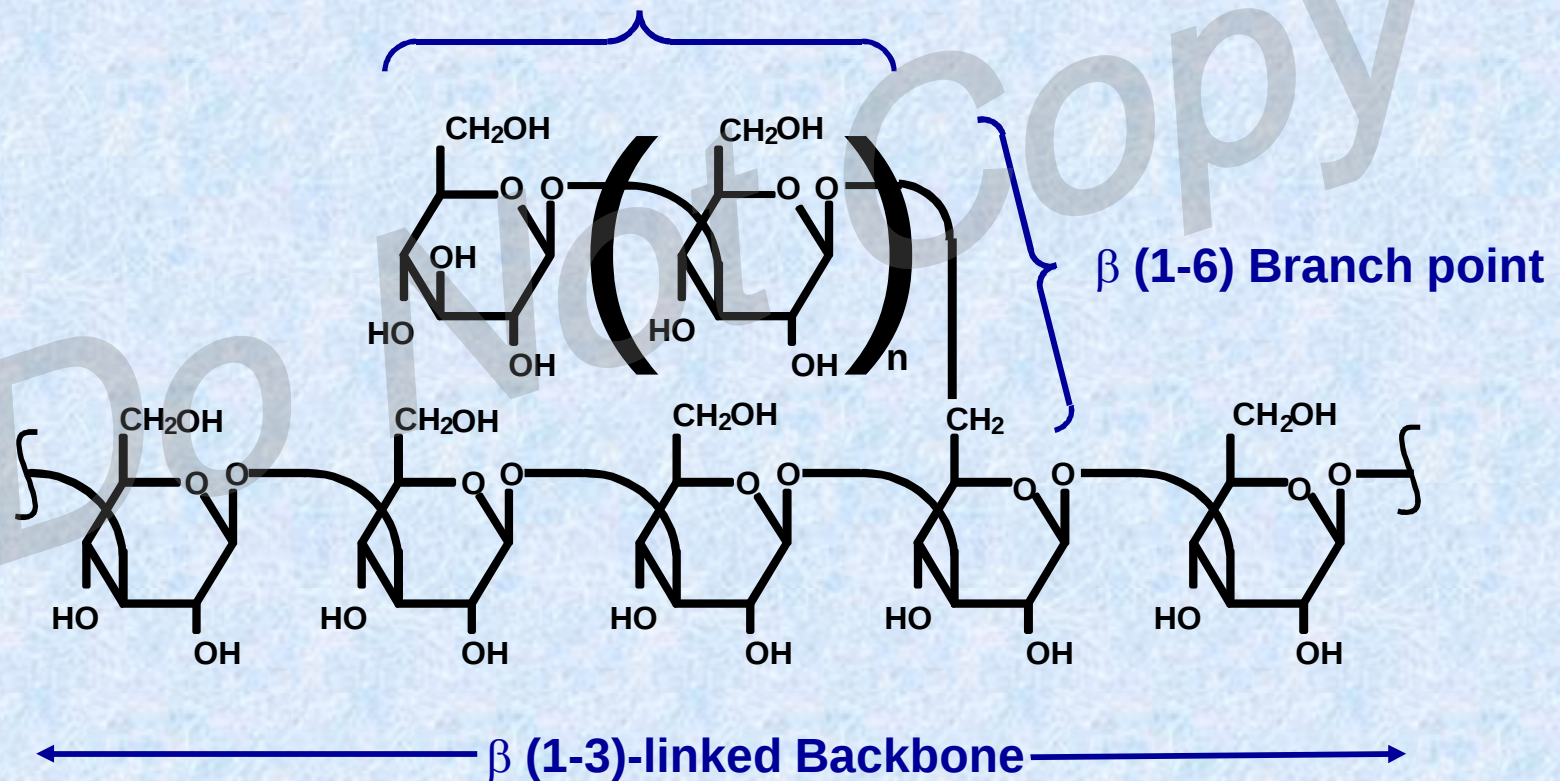
Indicazioni principali:

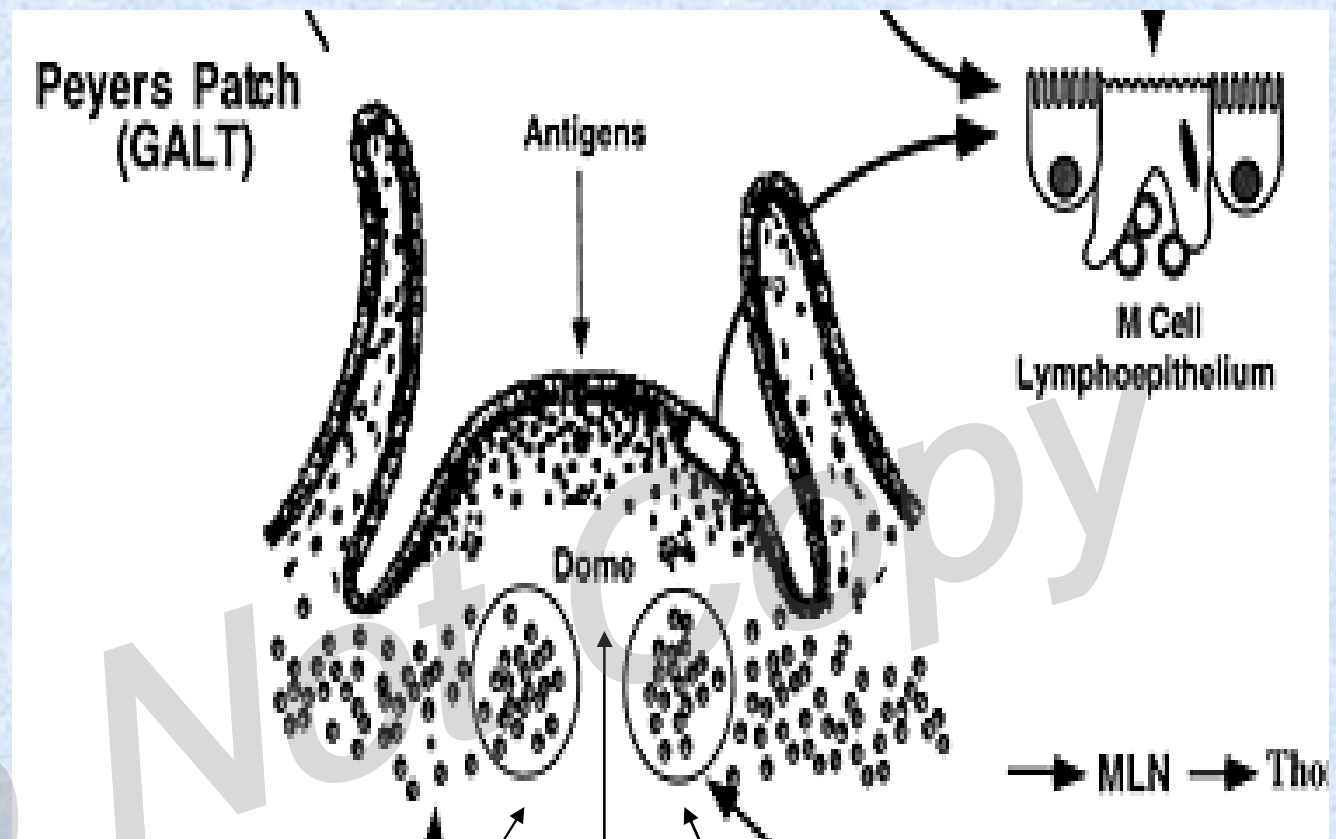
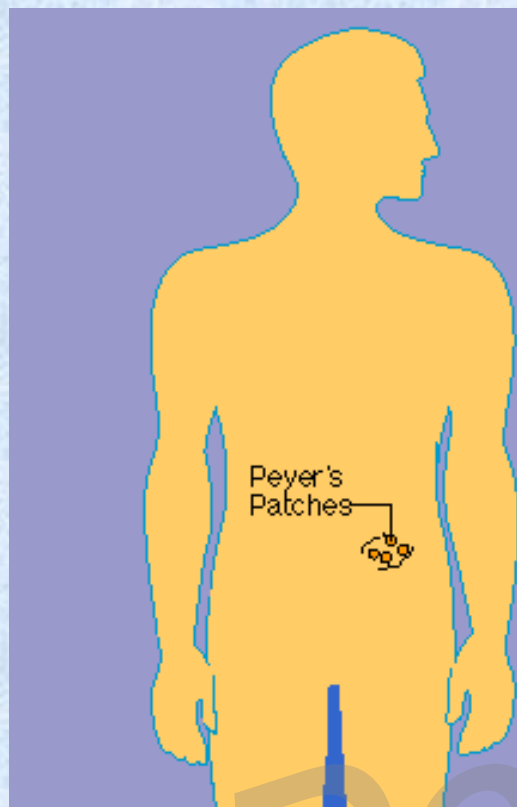
Malattie da raffreddamento delle prime vie aeree come preventivo immunostimolante.
Malattie artroreumatiche.

POLISACCARIDI DA FUNGHI.

Sono polisaccaridi (lentinano e beta-glucano) ottenuti da particolari funghi orientali e dotati di un'azione immunostimolante aspecifica, ossia rivolta soprattutto verso i leucociti e i macrofagi.

β (1-3)-linked Branch





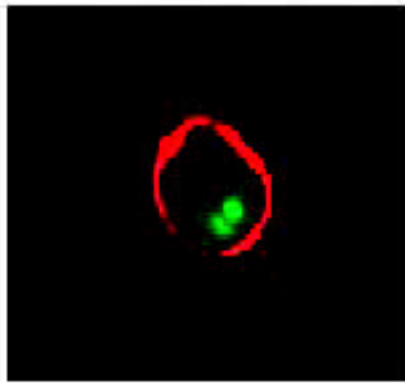
I polisaccaridi attraversano indenni l'intestino tenue e vengono poi assorbiti nel colon a livello delle placche di Peyer. Vengono poi incorporati dai macrofagi circolanti.

T-cells

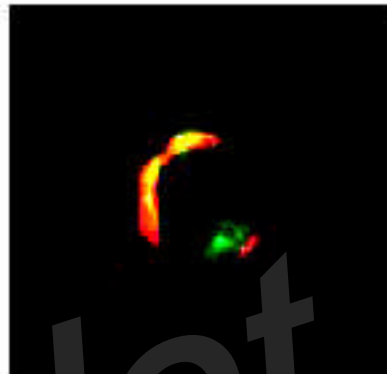
Macrophages
Dendritic cells

B-cells

I macrofagi contenenti questi polisaccaridi si ritrovano nella milza e nel midollo osseo, dove rilasciano particelle di polisaccaridi solubili che vengono incorporati dai neutrofili.



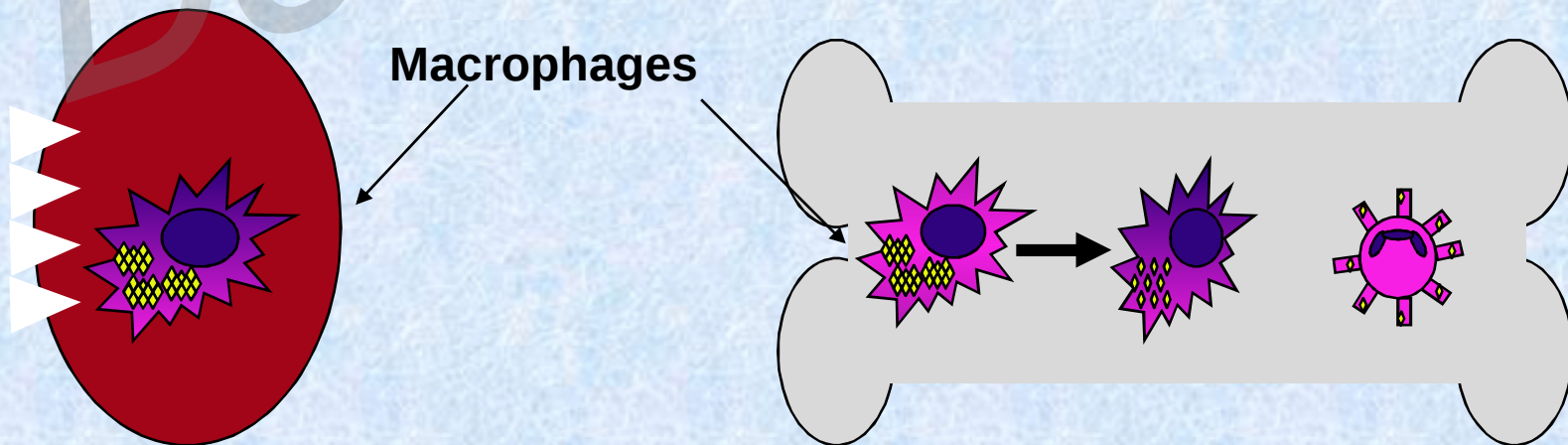
WGP ingested by macrophage



WGP degraded by macrophage



WGP bound to neutrophil



STUDI FARMACOLOGICI.

Si legano a specifici recettori glicoproteici presenti sulla membrana cellulare dei macrofagi attivandoli.

Stimolano l'attività dei macrofagi, incrementandone la fagocitosi.

Inoltre incrementano la produzione da parte di queste cellule di citochine, ossia sostanze dotate di azione stimolante specifica sul sistema immunitario. Le interleuchine maggiormente responsive sono il tumor necrosis factor alfa (TNF alfa), l'interleuchina 1 beta (IL1Beta), l'interleuchina 6 (IL6), l'interleuchina 8 (IL8), l'interleuchina 10 (IL10) e l'interleuchina 12 (IL12).

STUDI FARMACOLOGICI.

Questi polisaccaridi sono attivi anche su una popolazione di linfociti che va sotto il nome di cellule natural killer (NK).

Le cellule NK hanno la capacità di distruggere le cellule infettate e di stimolare l'attività dei macrofagi attraverso la produzione di gamma interferone.

Le cellule NK distruggono anche le cellule anormali come ad esempio quelle tumorali e sono a loro volta sensibili ad alcune citochine prodotte dai macrofagi, che ne esaltano l'attività.

Quindi i macrofagi e le cellule NK sono intimamente collegati nel fornire all'organismo un'efficace protezione aspecifica contro le infezioni. Questi polisaccaridi stimolano in modo significativo questi processi.

STUDI FARMACOLOGICI.

I polisaccaridi stimolano l'attività delle cellule dendritiche. Queste cellule sono essenziali per la presentazione degli antigeni alle cellule immunocompetenti, con attivazione dei linfociti T e B e con stimolazione dell'attività delle cellule NK descritte in precedenza.

I polisaccaridi non solo stimolano l'attività delle cellule dendritiche ma ne accelerano la maturazione e ne stimolano la produzione a livello del midollo osseo.

Gli studi più recenti assegnano alle cellule dendritiche un ruolo molto importante nel regolare l'efficienza dell'immunità cellulare, cui partecipano assieme ai macrofagi e alle cellule NK.

STUDI FARMACOLOGICI.

I polisaccaridi implementano l'azione dei linfociti T, in particolare di quelli helper (TH) e citotossici (TC). I TH aiutano i linfociti B a proliferare, a maturare e a produrre anticorpi e collaborano con i macrofagi a distruggere le cellule infettate da batteri, virus e funghi. I TH inoltre producono anche alcune citochine, che attivano i linfociti B, quelli T e i macrofagi. I TH si suddividono in due sottopopolazioni principali, dette TH1 e TH2. Il mantenimento di un rapporto numerico e funzionale ottimale fra queste due subpopolazioni è molto importante per un corretto funzionamento del sistema immunitario.

I TC distruggono le cellule infettate da virus, batteri e funghi. Essi inoltre attaccano e distruggono le cellule cosiddette devianti, come ad esempio le cellule tumorali.

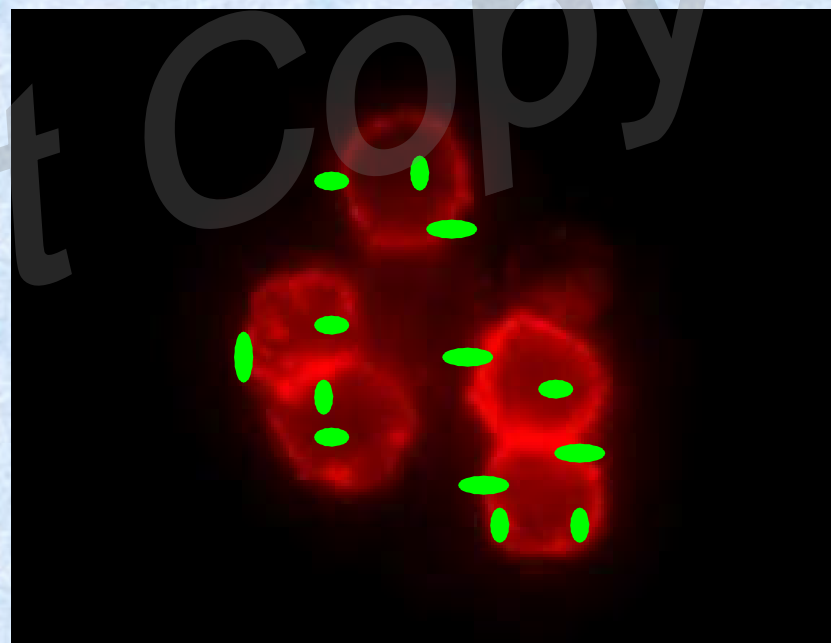
Fluorescence Microscopy – Phagocytic Index

Phagocytosis of opsonized E. coli in whole human blood

No-added polysaccharide fragment



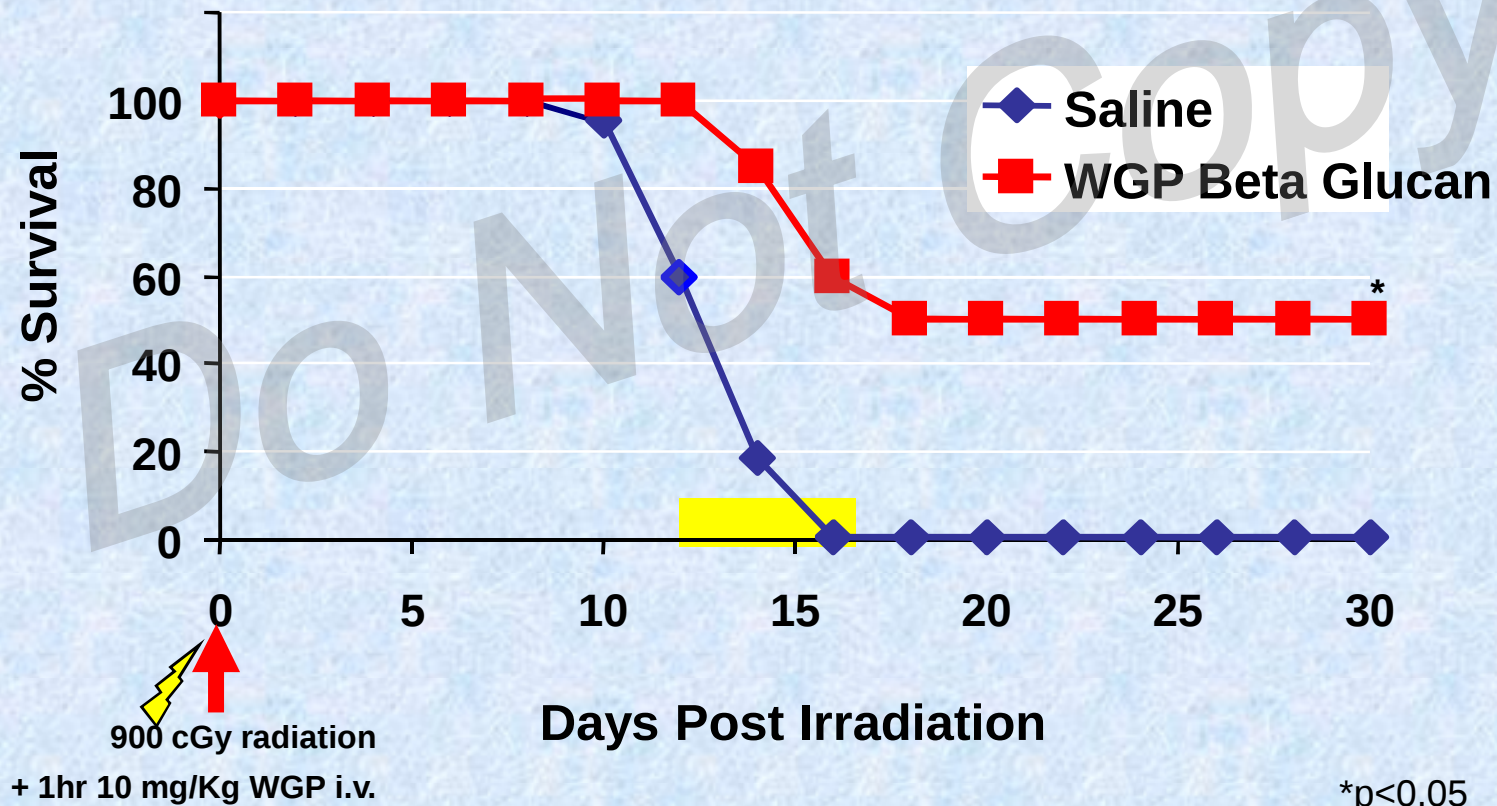
Polysaccharide fragment added



Orpegen GmbH, PhagoTest clinical test kit

Beta Glucan Protects Against Lethal Radiation Dose

I polisaccaridi proteggono contro una dose radioattiva letale.

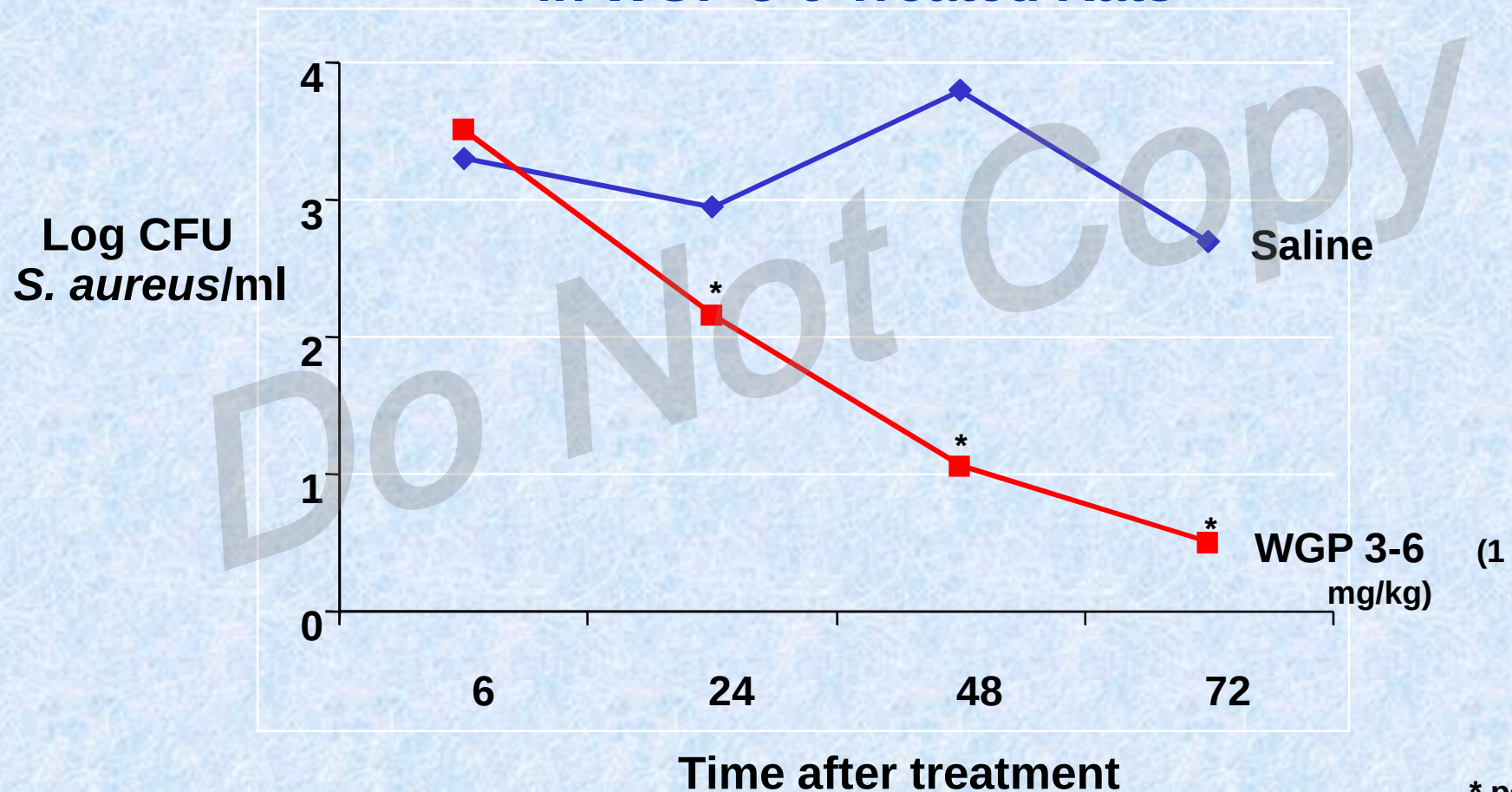


Patchen, ABTI

I polisaccaridi favoriscono l'eliminazione dello *S. aureus*

e

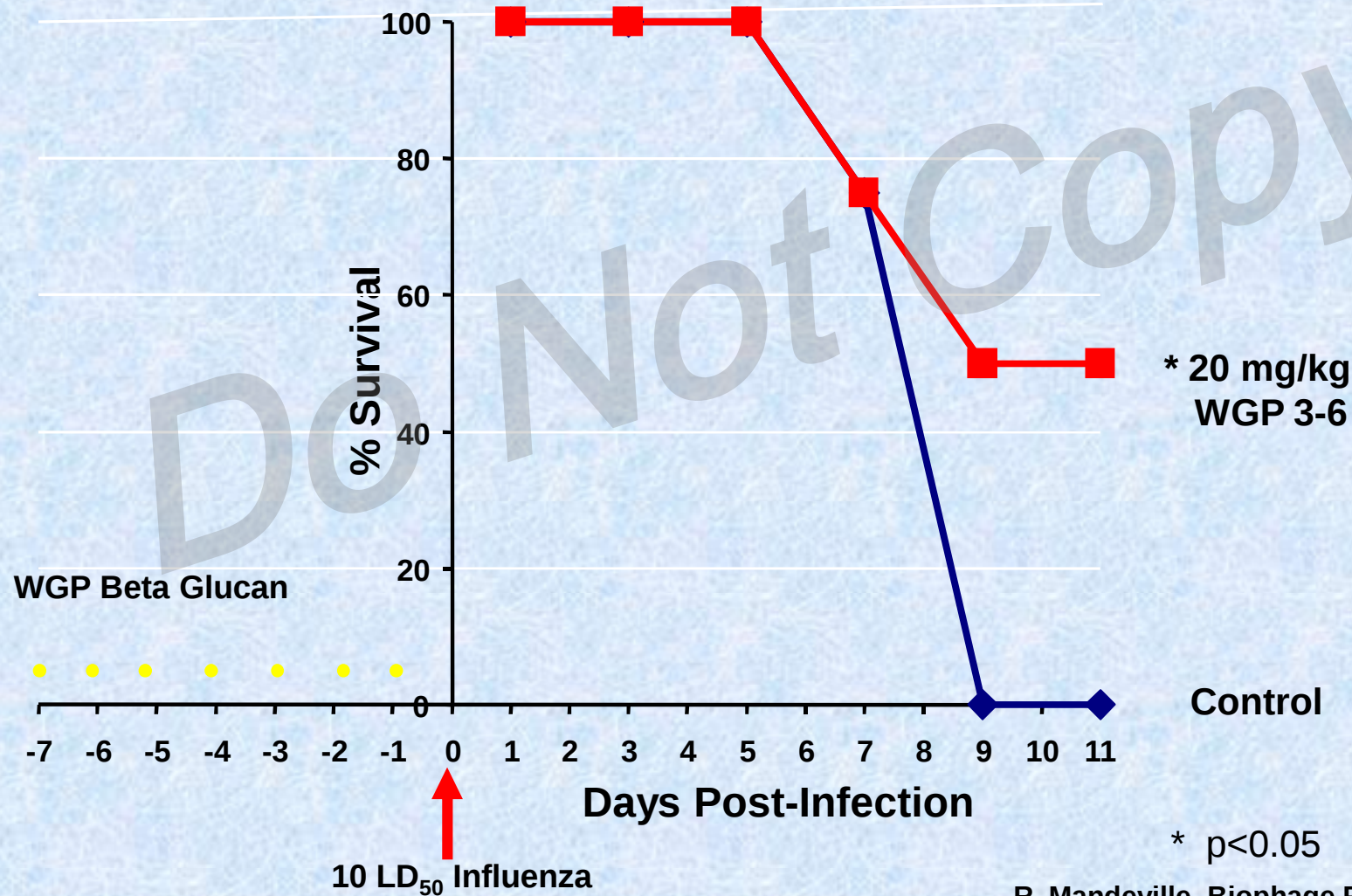
Increased Clearance of Blood *S. aureus* in WGP 3-6 Treated Rats



* p<0.05

Azione protettiva dei polisaccaridi contro il virus influenzale.

7 Day Prophylactic Oral Dosing of WGP 3-6



POLISACCARIDI.
Dati clinici ottenuti nell'uomo.

Increased Phagocytic Index

	<u>% Phagocytic Cells</u>	
	Phagocytic	Highly Phagocytic
	<u>(>1 <i>S. aureus</i>/ cell)</u>	<u>(>3 <i>S. aureus</i>/ cell)</u>
Day 0	63.8 $\pm$ 10.5	37.3 $\pm$ 8.4
Day 10	83.2 $\pm$ 4.8*	56.6 $\pm$ 7.4*
* p<0.05		
R. Mandeville, Biophage Pharma Inc.		

POLISACCARIDI.

Dati clinici ottenuti nell'uomo.

Increased Immune Activity

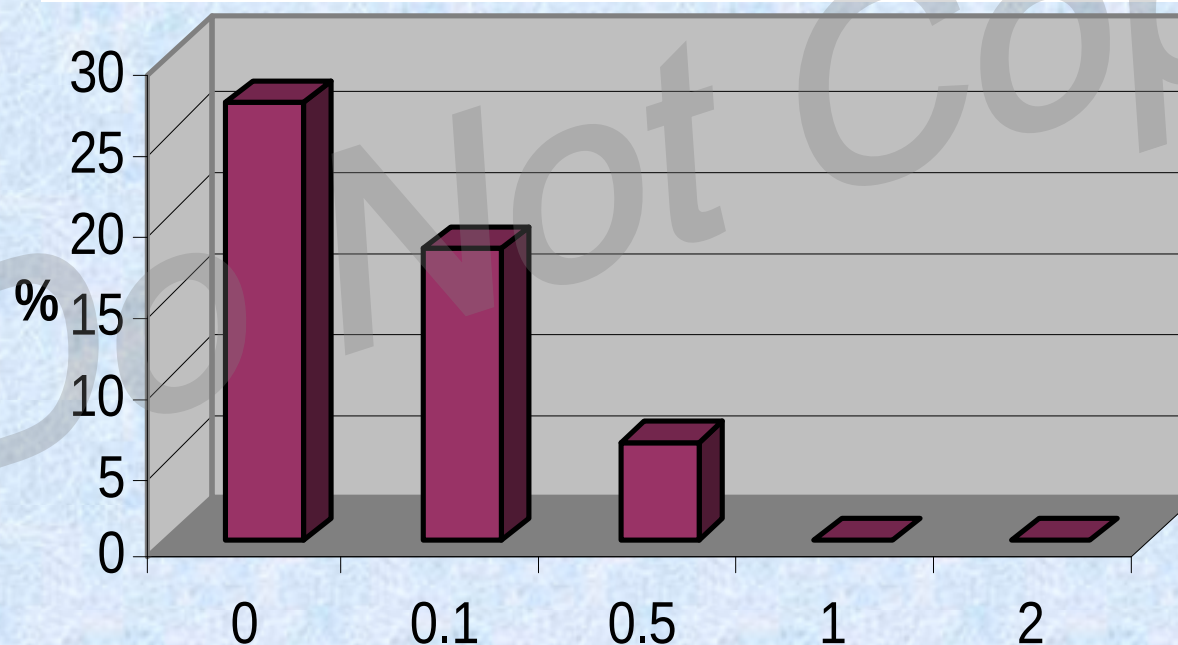
	<u>Treatment Group</u>	
	WGP	Placebo
NK Cells (% total lymphocytes)	12.8*	9.8*
TNF-α detected	24%	14%
		* p<0.09
BEI-funded study		

- **10 studi clinici in più di 1500 soggetti e in pazienti postchirurgici.**
 - **4 studi di fase I in volontari sani.**
 - **3 studi di fase I/II in pazienti con malattie infettive.**
 - **1 studio di fase II in pazienti con malattie infettive.**
 - **2 studi di fase III in pazienti con infezioni postchirurgiche.**

FDA Phase II Human Clinical Trial

Post-Operative Infection Rate per Dose Level

Incidence of Serious Infection - %

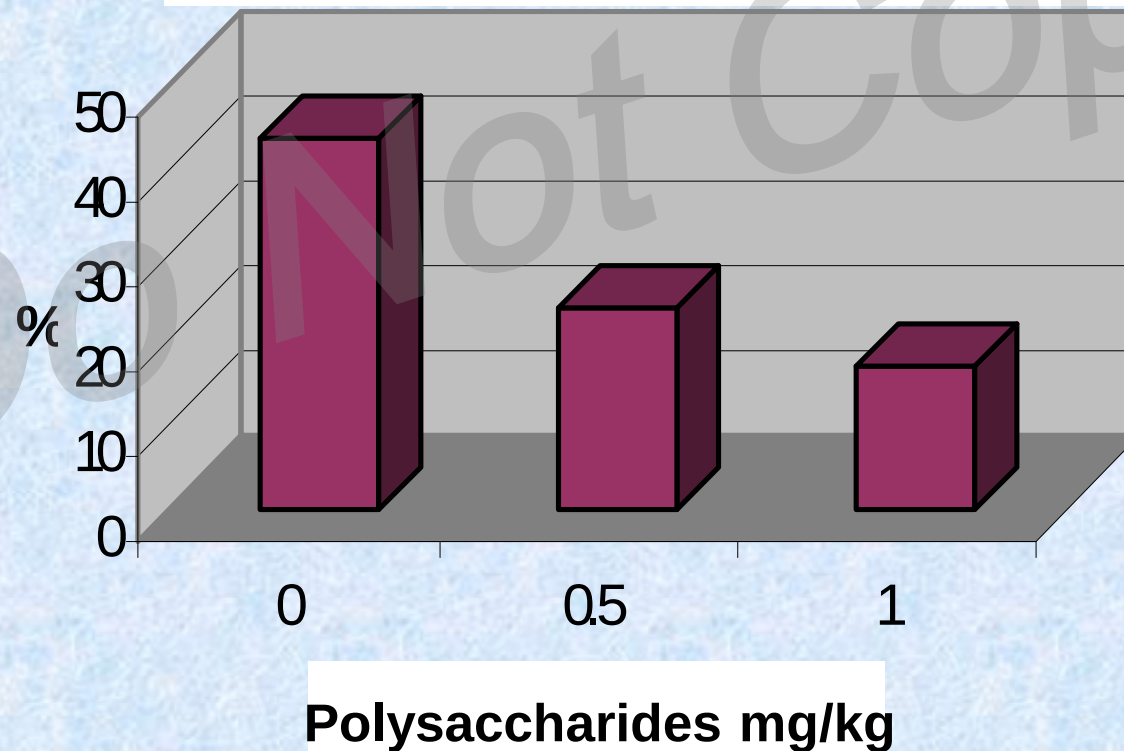


Polysaccharides mg/kg

FDA Phase III Human Clinical Trial

Infection Rate in Malnourished Noncolorectal Surgical Patients per Dose Level

Incidence of serious infection - %



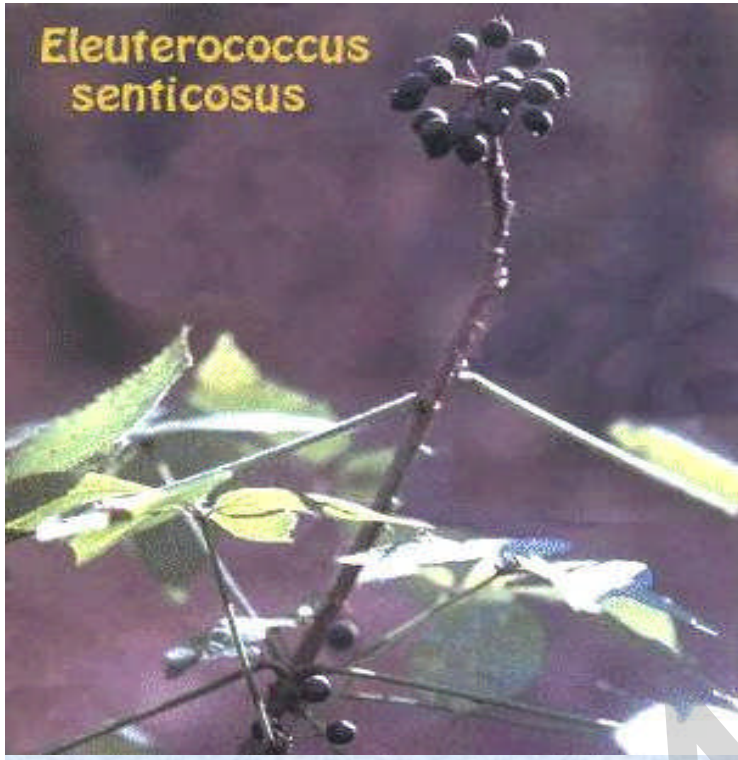
✚ **I polisaccaridi** non hanno mostrato tossicità acuta neppure dopo dosi di 2000 mg/kg di peso corporeo.

✚ **I polisaccaridi** non hanno mostrato tossicità subcronica dopo somministrazione orale per 90 giorni.

✚ **Sicuri e ben tollerati**: a dosi di 0, 2, 33 e 100 mg/die per 90 giorni nell'uomo (il dosaggio standard consigliato è di 2 mg/kg di peso corporeo).

- Non mortalità e morbidità.
- Non significativi effetti sulla crescita e sul peso corporeo.
- Non significativi effetti su segni clinici, oftalmici, neurologici, biochimici, immunologici o reperti patologici.
- Non segni istologici di infiammazione cronica nella mucosa intestinale o nel sistema reticolo endoteliale.

*Eleuterococcus
senticosus*



ELEUTHEROCOCCUS SENTICOSUS.

FAMIGLIA: Araliaceae.

HABITAT: originario dell'Asia subtropicale.

PARTE USATA: le radici.

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE CONSIGLIATE: estratto secco nebulizzato e titolato in eleuteroside E min. 0,5% (Farmacopea Francese X).

La sua posologia giornaliera va da 5 a 6 mg./kg/die, suddivisi in due somministrazioni, una al mattino al risveglio e l'altra nel primo pomeriggio.

COMPOSIZIONE CHIMICA.

E' una droga contenente saponosidi, in questo caso chiamati eleuterosidi.

Vi sono composti fenilpropanici, in particolare alcool sinapilico, aldeide coniferilica, acido clorogenico e derivati dell'acido caffeico.

Abbiamo poi lignani, cumarine, polisaccaridi e steroli.

AZIONE ADATTOGENA.

E' una droga ad azione cosiddetta adattogena.

Essa provoca un aumento di dimensioni e di peso delle ghiandole surrenali, delle vescicole seminali e della prostata in giovani ratti maschi, con contemporaneo incremento del loro contenuto di RNA, con un'azione di tipo testosteronosimile.

Causa aumento dei valori ematici di corticosterone e di ACTH nel ratto.

Quest'azione anabolizzante è legata ad un aumento dell'ormone della crescita (GH), a causa dell'attività dopaminergica di questa droga, che viene annullata dal pretrattamento con aloperidolo.

AZIONE ADATTOGENA. STUDI CLINICI.

Uno studio su atleti in Giappone ha dimostrato un aumento dell'intensità dello sforzo massimale del 23%, un incremento della resistenza allo sforzo massimale del 16,3% e un aumento del consumo di ossigeno del 12%.

L'aumento della forza fisica e della resistenza allo sforzo dipende in parte dall'aumento della forza contrattile del miocardio e del consumo tessutale di ossigeno.

Provoca un aumento del numero di mitocondri nelle fibrocellule muscolari miocardiche, che sono specializzati nella produzione di ATP per ossidazione del substrato con l'ossigeno molecolare.

AZIONE ADATTOGENA.

Metanalisi sull'effetto dell'eleuterococco sulla performance psico-fisica degli atleti, in particolare di quelli coinvolti in discipline di durata.

3 studi in atleti durante sforzi di durata con aumento della funzionalità cardiorespiratoria, del metabolismo dei grassi e quindi della loro performance atletica. D'altronde questi studi sono stati condotti con metodologie in parte criticabili, rendendo quindi difficile la valutazione dei risultati ottenuti.

5 studi condotti con protocolli più rigorosi non hanno mostrato miglioramenti della funzionalità cardiorespiratoria, del metabolismo dei grassi e quindi della loro performance atletica significativamente superiori al placebo. I dosaggi usati in questi studi erano tra 1000 e 1200 mg/die, mentre la durata degli studi andava da 7 giorni a 6 settimane.

E' quindi difficile, sulla base degli studi pubblicati sinora, attribuire all'estratto di eleuterococco un effetto positivo sulla performance atletica di durata.

Goulet E.D. et al. Assessment of the effects of eleutherococcus senticosus on endurance performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 15(1):75-83, 2005.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE.

- Migliora il sistema immunitario in modo aspecifico, con stimolazione dei processi di fagocitosi dei monociti e dei granulociti e della loro chemiotassi, sia in vitro sia in vivo.
- E' stato notato anche un moderato aumento di interferone.

PROFILASSI CONTRO LE INFEZIONI VIRALI. STUDI CLINICI

- Studio controllato in doppio cieco, condotto su 1376 persone, per valutare l'effetto di un estratto fluido di eleuterococco (4 ml/die) nei confronti delle infezioni da virus influenzali ed altre affezioni respiratorie. Tassi di morbidità nel gruppo verum costantemente inferiori al gruppo placebo seppur con differenze statisticamente non significative . Peraltro notevole riduzione della frequenza di complicanze ($p < 0.05$).
- Shadrin et al. Estimation of prophylactic and immunostimulating effects of Eleutherococcus and schizandra chinensis preparation. 1986

STUDIO CLINICO PEDIATRICO

- Bambini al di sotto dell'età scolare con segni di soppressione del sistema delle cellule T, disturbi nel sistema delle cellule B e/o aumentato numero dei linfociti associato a bassa attività funzionale.
- Estratto fluido etanologico di Eleuterococco o placebo (2 gocce per anno di età) giornalmente per due mesi a ottobre/novembre e marzo/aprile.
- Il numero totale di linfociti T e B è aumentato ed il numero di linfociti a bassa attività è diminuito.
- Tassi di morbidità di infezioni respiratorie virali acute e dell'influenza ridotti del 9.85 ed il tasso di morbidità per polmonite del 40% nel gruppo verum.
- Kozlov VK. Motivation of metabolic therapy using "energy complexes" and eleutherococcus preparations for improving adaptation disorders in children. 1986 et al.

Barkan et al. Effect of eleutherococcus on the morbidity of viral respiratory infections among children in organized collectives. *Pediatrics* (Moscow)1980; 4:65-6.

- Somministrazione di un estratto fluido di eleuterococco (5 gg/sett. na 1 goccia per anno di età) a 130 bambini frequentanti nido.
- Riduzione di circa 3,6 volte dell'incidenza delle affezioni influenzali, anginali , respiratorie acute e adenovirali rispetto gruppo di controllo.
- Risultati simili confermati da uno studio più ampio su 517 bambini (265 verum, 252 controllo) di età compresa tra 1-7 anni ai quali è stato somministrato lo stesso dosaggio per un mese.

TOSSICOLOGIA.

EFFETTI COLLATERALI: Può causare insonnia, irritabilità, eccitazione e fini tremori alle mani, ma in genere solo per dosaggi elevati somministrati per lunghi periodi di tempo. Può anche causare, nelle stesse condizioni, tachicardia e tachipnea.

Sono stati osservati rari casi di aumento della pressione arteriosa. Pertanto questa droga non va mai somministrata nelle ore serali.

CONTROINDICAZIONI: Non è consigliabile in gravidanza e durante l'allattamento.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: non note.

DATI TOSSICOLOGICI: la DL 50 è superiore a 2 g/kg per OS.

Azione principale: tonica psico-fisica.

Indicazioni principali:

Deperimento psico-organico.

Magrezze.

Immunostimolante aspecifico, in particolare per la prevenzione delle malattie da raffreddamento delle prime vie aeree.

I POLIFENOLI



ANN IST SUPER SANITA' 2006
Vol.42, NO.3:336-347

Polifenoli e difese antiossidanti
endogene: effetti sul glutathione e sugli
enzimi ad esso correlati.

C.Giovannini et al

» I **polifenoli** comprendono una grande varietà di composti, presenti in **alimenti di origine vegetale**, con evidenti **proprietà antiossidanti *in vitro***. La maggior parte delle loro attività biologiche sono state, finora, attribuite alla capacità di agire da **riducenti**, ma si stanno accumulando evidenze che i polifenoli possono esercitare molti altri effetti specifici, ancora non del tutto conosciuti.

È altresì nota l'esistenza di una **stretta correlazione tra antiossidanti endogeni ed esogeni che agiscono in modo strettamente coordinato.**

Dati recenti evidenziano gli effetti che i polifenoli esercitano sul glutathione e sugli enzimi ad esso correlati.

»Dati sperimentali dimostrano che i polifenoli determinano un **rafforzamento delle difese antiossidanti endogene** e che questo potenziamento si ottiene attraverso **l'attivazione degli elementi di risposta antiossidante** (*antioxidant responsive elements*, **ARE**), coinvolti nella induzione di **enzimi antiossidanti e detossificanti**.

I polifenoli, presenti in alimenti di origine vegetale, quali frutta, verdura , olii ed altri alimenti a base di cacao , costituiscono un gruppo molto ampio ed eterogeneo di composti suddivisi in classi, quali **acidi idrossibenzoici**, **acidi idrossicinnamici**, **stilbeni**, **lignani** e **flavonoidi**, questi ultimi a loro volta, suddivisi in **antocianine**, **flavonoli**, **flavoni**, **flavanoli**, **flavanoni** ed **isoflavoni**

»Alla luce di quanto riportato si può affermare che, sebbene la maggior parte dei polifenoli abbia **proprietà antiossidanti**, queste ultime da sole non possono spiegare tutti i gli effetti biologici da loro mostrati.

Studi recenti suggeriscono la presenza di meccanismi di azione dei polifenoli nella protezione della cellula contro lo **stress ossidativo**, che potrebbero non dipendere dalle attività riducenti tipiche dell'antiossidante.

Tali meccanismi potrebbero riguardare **l'interazione con il signalling cellulare e l'influenza sull'espressione genica**, con conseguente modulazione di specifiche attività enzimatiche, capaci di guidare la risposta intracellulare contro lo stress ossidativo.

»È comunque importante sottolineare che la maggior parte degli studi riportati è stata condotta in sistemi ***in vitro*** ed è quindi necessario avere una conferma dei risultati con studi ***in vivo*** per un eventuale impiego di tali composti in interventi terapeutici o dietetici.

I motivi delle differenti attività biologiche mostrate dai polifenoli *in vitro* e *in vivo* sono correlabili non solo alla eterogeneità di queste molecole e alle caratteristiche strutturali e funzionali, **ma da come questi composti sono assorbiti, e metabolizzati nel distretto gastroenterico.**

La cavità orale e il tratto gastro-intestinale giocano un ruolo significativo nel metabolismo/coniugazione dei polifenoli prima che questi entrino nel sistema circolatorio e nel fegato, e in questa sede i polifenoli subiscono differenti trasformazioni chimiche che portano alla formazione di **metaboliti con attività biologica propria**.

Nella saliva, **i glucosidi dei flavonoidi sono idrolizzati ad agliconi** e quindi trasformati in composti che possono essere assorbiti dall'epitelio del cavo orale . Nello stomaco avviene principalmente la riduzione dei polifenoli ad unità monomeriche mentre nel piccolo intestino, e successivamente nel fegato, avviene la vera e propria trasformazione secondo due fasi.

Fase I, deglicosilazione e formazione degli **agliconi**, e **Fase II**, trasformazione attraverso il metabolismo ossidativo ad opera degli enzimi appartenenti alla famiglia dei citocromi P450 , oppure trasformazioni metaboliche che portano alla formazione di **prodotti metilati, solfati e glucuronidati** ma anche **all'apertura dell'anello aromatico**. Una ulteriore trasformazione avviene a livello del colon dove la **microflora dell'intestino** degrada i flavonoidi a semplici **acidi fenolici**, successivamente assorbiti e metabolizzati nel fegato.

Ipotesi dei polifenoli come molecole
segnale

Per quanto riguarda gli effetti della concentrazione, i polifenoli attivano in modo dose dipendente vie metaboliche correlate sia con meccanismi di protezione e sopravvivenza sia con l'apoptosi , per cui possono agire come **agenti chemopreventivi o, paradossalmente, come *chemical stressors*.**

Ad esempio, la quercetina a basse concentrazioni attiva la via delle MAP chinasi (ERK1/2 e protein chinasi B/Akt) portando all'espressione di geni della sopravvivenza e dei geni di difesa correlati con gli enzimi antiossidanti e di detossificazione di Fase II (la glutathione S-trasferasi, NAD(P)H:quinone ossidoreduttasi, UDP-glucuronosil transferasi e la superossido dismutasi).

L'effetto finale è la modifica di composti potenzialmente tossici o cancerogenici attraverso reazioni di acetilazione, metilazione o coniugazione con altri composti, riducendo la loro capacità di reagire e danneggiare acidi nucleici e proteine.

Ad alte concentrazioni, la quercetina attiva principalmente le MAP chinasi JNK1 e p38, favorendo l'apoptosi attraverso l'attivazione della cascata delle caspasi.

RESVERATROLO

Nutraceuticals: facts and fiction

Review

Carlos Espin, Maria Teresa Garcia-
Carusa, Francisco A. Tomas-Barberan

Phytochemistry 68 (2007)

- Gli Stilbeni sono un gruppo di polifenoli largamente distribuiti nel regno vegetale, sebbene la loro presenza nella dieta sia occasionale.
- Tra gli stilbeni il resveratrolo (3,5,4'-trans-triidrossi stilbene) è sicuramente quello più noto (2678 lavori di letteratura fino al 2007).
- Isolato nel 1940 dalle roots di *Veratrum grandiflorum*.
- Scoperto nel vino nel 1992 con attribuzione di alcuni effetti cardioprotettivi nel 1995.

- E' comunque dopo la pubblicazione di Jang et Al. nel 1997 su Science circa la potenziale attività anti tumorale che gli studi sul resveratrolo presentano un incremento esponenziale .
- Il resveratrolo è stato accreditato di numerosi e differenti effetti benefici, dall'interferenza con i tumori, alla prevenzione della patologia cardiovascolare e del danno ischemico, aumento di resistenza allo stress, prolungamento delle aspettative di vita per un gran numero di organismi, dai lieviti ai vertebrati.

- Numerose pubblicazioni tra le quali alcune Reviews.
- Delmas et Al 2005;
- Signorelli e Ghidoni 2005;
- De La Lastra e Villegas 2005;
- Bau e Sinclair 2006;
- Hanno evidenziato in dettaglio il meccanismo di azione degli stilbeni.

- Inibizione della Ornitina decarbossilasi e della Ciclossigenasi;
- Inibizione dell'angiogenesi;
- Inibizione selettiva di alcuni isoenzimi pro carcinogenetici attivatori di fase I ;
- Alterazione del ciclo cellulare;
- Promozione della morte cellulare;
- Capacità di scavenging dei radicali liberi;
- Inibizione dell'aggregazione piastrinica;
- Vasodilatazione;
- Attività estrogeno agonista/antagonista;
- **Azione antibatterica, antivirale ed anti elmintica;**
- Incremento delle capacità cognitive;
- Neuroprotezione;
- Etc.....

Il resveratrolo ed altri stilbeni sono poco abbondanti nella dieta

- Vino: valore medio $1,9 \pm 1,7$ (Sterbvo et Al. 2007).
- Altre fonti meno significative sono le noccioline ed alcune bacche del genere vaccinium.
- Numerosi studi hanno dimostrato che la biodisponibilità in vitro ed in vivo è molto scarsa.
- Una volta assorbito viene metabolizzato in composti glucuronati e solfati.
- La flora del colon produce il metabolita diidroresveratrolo.
- I metaboliti raggiungono il picco ematico dopo 30 minuti dall'introduzione.

- Influenza di numerosissimi fattori (composizione del terreno, tecniche enologiche, localizzazione geografica, etc..).
- Infezione dei grappoli da parte del fungo *Botrytis cinerea* prima della vendemmia determina un grande produzione di resveratrolo, come meccanismo di difesa.
- Mancanza al momento di una procedura standard.
- Aggiunta di resveratrolo estratto dalle radici di una pianta giapponese, *Polygonum cuspidatum*.
- Dosaggio medio raccomandato molto variabile da 3 mg ad 1 g (circa 1000 bicchieri di vino).

- La concentrazione plasmatica di resveratrolo e dei suoi metaboliti, dipende dalla dose somministrata.
- Numerosi studi sui ratti dimostrano che la somministrazione di elevate dosi di resveratrolo determinano elevati livelli di metaboliti (ma non dell'aglicone che peraltro dimostra un'emivita di pochi minuti).
- Ruolo della circolazione enteroepatica .

Nell'uomo?

- La biodisponibilità non pare essere influenzata dalla matrice alimentare (Goldberg et Al. 2003): elevati livelli urinari sia con la somministrazione di succhi vegetali, vino e succo d'uva. Tuttavia un maggior accumulo plasmatico si verifica con il succo d'uva.

Studi sulla tossicità

- Molto numerosi, taluni con dosi inverosimili.
- Assenza di tossicità epatica e renale nel ratto.
- Recente studio (Horn et Al. 2007) descrive l'assenza di oncogenicità nel mice alla dose 4g/kg/die x 28 gg; tuttavia questa dose causava modesta anemia, aumento del peso del fegato ed ipercolesterolemia.

Boocock et Al. 2006

- Valutata sicurezza nell'uomo.
- Singola dose, per un solo giorno, di 1.0, 2.5 e 5.0 g di resveratrolo, in 29 volontari sani: non effetti avversi significativi .
- Attualmente in trial di fase II per tumore del colon, il che presuppone che la fase I, nella quale viene valutata la sicurezza, sia stata superata.

Si chiama **resveratrolo** la promessa di bloccare il virus dell'influenza umana, una molecola di origine naturale, presente in *settantadue piante*, tra cui alcuni vitigni, che la contengono nella buccia dell'uva, e nota agli studiosi per alcune evidenze sulla sua **azione antistress e antitumorale**.

A dimostrare le capacità antivirali del **resveratrolo** è stato un gruppo di studiosi italiani guidato da Enrico Garaci, Presidente dell'ISS e Ordinario di microbiologia all'Università di Tor Vergata e da Anna Teresa Palamara della cattedra di microbiologia dell'Università La Sapienza di Roma.

Lo studio è stato pubblicato nel 2006 su *Journal Infectious Diseases* .

L'indagine, realizzata in due fasi, una in vitro per dimostrare il meccanismo d'azione della molecola e una in vivo eseguita su cento topi per valutarne l'efficacia.

E' uno studio particolarmente importante poiché fino ad ora non esiste alcun farmaco veramente efficace nel bloccare i virus influenzali, particolarmente capaci di mutare velocemente e di selezionarsi resistendo a tutti i farmaci.

La traccia seguita dai ricercatori è stata quella di **esplorare la capacità che ha questa molecola di inibire la replicazione del virus.**

Il secondo passaggio quello "in vivo" ha poi permesso di osservare l'efficacia del trattamento antivirale.

Verificato il meccanismo d'azione in vitro, è stata poi somministrata a 90 topi una dose letale di virus influenzale e, contemporaneamente, per una settimana una dose quotidiana di farmaco, mentre in altri 10, anch'essi infetti, che costituivano, invece, il braccio di controllo dello studio era stato dato un placebo. Il risultato sull'efficacia è andato oltre le aspettative .

Si è registrata una **riduzione della mortalità** del 60% dei casi e, soprattutto, analizzando i polmoni dei topi, che avevano contratto una polmonite letale causata dal virus, si è osservato che la carica virale dei topi trattati con la molecola era significativamente più bassa degli altri non trattati.

Abbiamo osservato che il **resveratrolo**, a contatto con le cellule infettate dal virus, blocca un enzima, la **proteinchinasi**, attraverso cui avviene la fosforilazione della proteina virale, un meccanismo essenziale alla sua crescita e alla sua replicazione nell'organismo.

Lo studio ha indagato se la somministrazione di questa sostanza, fosse in grado di ridurre la carica virale.

AZIONE IMMUNOSTIMOLANTE

Il Resveratrolo presente in 72 vegetali, ed in particolare in alcuni tipi d'uva, oltre ad avere effetti ANTIOSSIDANTI ed ANTINFIAMMATORI, ampiamente noti e documentati, ha un'azione ANTIVIRALE, attualmente in fase di studio sull'uomo.

Resveratrol inhibition of varicella-zoster virus replication in vitro.

- Resveratrol was found to inhibit varicella-zoster virus (VZV) replication in a dose-dependent and reversible manner. This decrease in virus production in the presence of resveratrol was not caused by direct inactivation of VZV or inhibition of virus attachment to MRC-5 cells. The drug effectively limited VZV replication if added during the first 30 h of infection. Western blot analysis and real-time RT-PCR studies demonstrated that protein and mRNA levels of IE62, an essential immediate early viral protein, were reduced when compared to controls. **These results demonstrate that VZV replication is adversely affected by resveratrol which is negatively impacting IE62 synthesis.**

Antiviral Res. <javascript:AL_get(this, 'jour', 'Antiviral Res. ');> 2005 Sep;67(3):155-62.

Effect of resveratrol on herpes simplex virus vaginal infection in the mouse.

- Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) is a natural component of certain foods, such as grapes, that, when topically applied, has been shown to limit HSV-1 lesion formation in the skin of mice [Antiviral Res. 61:19-26, 2004]. To determine if it is active on genital HSV infection, the vagina of mice were infected with HSV-2 or HSV-1 and treated with a cream formulation of resveratrol. Mice were evaluated daily for extravaginal disease and vaginal swabs were taken regularly and assayed for infectious virus. Initial studies demonstrated that 19% resveratrol cream administered intravaginally five times a day for 5 days beginning 1h after infection significantly reduced HSV-2 replication beginning on day 1 of infection and prevented extravaginal disease when compared to animals treated with placebo. When resveratrol was tested at a concentration of 6.25% and 12.5% administered five times a day, 6.25% limited virus replication only on day 1 and delayed development of extravaginal disease by 1 day. However, 12.5% resveratrol inhibited HSV-2 replication beginning on day 1 and abolished extravaginal disease.

- If the number of applications per day was reduced to three for 5 days, 12.5% resveratrol inhibited HSV-2 replication only on day 1, while 19% resveratrol inhibited it throughout the 9-day assay period. When the animals with three treatments per day were examined for extravaginal disease, it was found that 12.5% resveratrol was ineffective when compared to placebo, while animals treated with 19% resveratrol did not exhibit extravaginal disease. When treatment was delayed 6h, 12.5% resveratrol did not inhibit HSV-2 replication or extravaginal lesion formation, but 19% resveratrol did. When resveratrol was used to treat vaginal HSV-1 infection, it was found that 12.5% resveratrol did not limit replication or prevent extravaginal lesion formation. In contrast, 19% resveratrol did significantly limit vaginal HSV-1 replication and reduced extravaginal lesion formation, but the latter was not significant. Mortality rates in placebo-treated animals was 37%, 6.25% resveratrol-treated animals was 40%, 12.5% resveratrol-treated animals was 24%, and 19% resveratrol-treated animals was 3%. Collectively, these results demonstrate that resveratrol cream inhibits or reduces HSV replication in the vagina of mice and limits extravaginal disease.
- 2004

Effect of topically applied resveratrol on cutaneous herpes simplex virus infections in hairless mice.

- Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) is a natural component of certain foods, such as grapes, that has been shown to have anti-herpes simplex virus (HSV) activity in vitro. To determine if it is active in vivo, the abraded epidermis of SKH1 mice were infected with HSV-1 and topically treated with 12.5 or 25% resveratrol cream or cream only. Initial studies demonstrated that: (1). 25% resveratrol cream topically applied two, three, or five times a day effectively suppressed lesion development whereas 12.5% resveratrol cream effectively suppressed lesion formation when applied five times a day starting 1h after infection; (2). when treatment was begun 1, 6, or 12h after infection, both 12.5 and 25% resveratrol were effective at 1 and 6h after infection, but not if applied 12h after infection. Comparative studies between resveratrol cream, 10% docosanol cream (Abreva) and 5% acyclovir ointment (Zovirax) were also carried out.

- When treatment was begun 1h after infection and repeated every 3h five times a day for 5 days, 12.5 and 25% resveratrol significantly ($P=0.0001$) inhibited the development of HSV-1 induced skin lesions. Acyclovir was as effective ($P=0.0001$) as resveratrol. Animals that were topically treated with docosanol were not protected and developed lesions in a manner indistinguishable from cream only controls. These studies were repeated with an HSV-1 acyclovir-resistant virus. As before, 12.5 and 25% resveratrol cream effectively suppressed lesion formation. The skin of resveratrol-treated animals showed no apparent dermal toxicity such as erythema, scaling, crusting, lichenification, or excoriation. These studies demonstrate that topically applied resveratrol inhibits HSV lesion formation in the skin of mice.

Adjuvant activity of a resveratrol based food supplement in flu subjects.

Ripoli et al. Trends.Med 2006; 6(4):285-291

Studio su 92 soggetti di entrambi i sessi (età 53-100 anni; età media 84.7) ospitati in casa di riposo (60) o residenti in comunità (32). Sono stati randomizzati in 3 bracci.

Un braccio (28 soggetti) ha ricevuto vaccino antinfluenzale standard + trattamento adiuvante per 30 gg.

Un secondo braccio (32 soggetti) ha ricevuto solo vaccino antinfluenzale.

Un terzo braccio (32 soggetti) ha ricevuto vaccinazione antinfluenzale+trattamento adiuvante nutrizionale x 60 gg.

La supplementazione nutrizionale era
così costituita:

Resveratrolo 2,5 mg/b.i.d.

Zinco 7 mg/b.i.d.

Vitamina C 90 mg/b.i.d.

Flavonoidi 80 mg/b.i.d.

Due schemi differenti.

Un gruppo : 15 gg prima e 45 gg dopo il
vaccino;

Un gruppo: 5 giorni dopo il vaccino per una
durata di 30 gg .

Risultati

- La supplementazione nutrizionale con Resveratrolo più Zinco, Vitamina C e Flavonoidi, somministrata 15 gg prima di effettuare la vaccinazione, è risultata utile nello svolgere un'azione adiuvante per la fisiologica risposta immunitaria con una incidenza lievemente ridotta di episodi influenzali. Inoltre, nei soggetti trattati, rispetto ai controlli, si è osservata una minore incidenza di infezioni delle basse vie respiratorie.

Photo Henriette Kress
<http://www.ibiblio.org/herbmed>

***Glycyrrhiza
glabra***



GLYCYRRHIZA GLABRA.

FAMIGLIA: Fabaceae.

HABITAT: bacino del Mediterraneo, Medio oriente, Cina, Australia.

PARTE USATA: i rizomi, le radici e il succo.

PREPARAZIONE FARMACEUTICA CONSIGLIATA: l'estratto secco nebulizzato e titolato in acido glicirrizico (min.4%) (Farmacopea Italiana X).

La posologia giornaliera utilizzata negli studi pubblicati in letteratura è di 6-8 mg./kg/die, suddivisa in due somministrazioni, una fra le ore 7 e le ore 8 e l'altra fra le ore 16 e le ore 17.

AZIONE ANTIFLOGISTICA.

L'acido glicirretico inibisce la $\Delta 4,5$ beta reduttasi, enzima responsabile dell'inattivazione degli steroidi a catena 3-oxo- $\Delta 4$.

E' stato anche evidenziato che l'acido glicirretico inibisce la trasformazione del cortisolo a cortisone da parte della 11 beta idrossisteroide deidrogenasi.

Recentemente è stato identificato un altro meccanismo responsabile dell'azione antiflogistica di questa droga, cioè la capacità della glicirrizina di inibire la produzione di radicali liberi da parte dei granulociti neutrofili.

AZIONE ANTIALLERGICA.

La liquirizia è capace di inibire il rilascio di istamina, leucotrieni in particolare leucotriene C, prostaglandina E2 e bradichinina.

L'acido beta glicirretinico ha dimostrato di essere un potente inibitore della via classica del complemento, mentre non agisce su quella alternativa.

DATI TOSSICOLOGICI.

EFFETTI COLLATERALI: non conosciuti.

CONTROINDICAZIONI: è controindicata in modo assoluto nel paziente iperteso, in particolare in soggetti con sospetto di iperaldosteronismo o di feocromocitoma.

Somministrabile ai bambini > 4 aa solo come espettorante in estratto acquoso. (ESCOP)

Un gruppo di donne apparentemente sane di età compresa tra i 29 e i 45 anni riceveva per os una dose di 1, 2 o 4 mg/kg di acido glicirrizico per un periodo di 8 settimane, misurando ogni sette giorni la pressione arteriosa.

Con le dosi di 1 e 2 mg/kg non vi erano alterazioni significative della pressione, mentre con la dose di 4 mg/kg circa il 20% dei soggetti mostrava un aumento significativo dei valori pressori.

DATI TOSSICOLOGICI.

CONTROINDICAZIONI: Non va usata in soggetti di età inferiore ai 12 anni (*), specie se di sesso femminile, in gravidanza e nell'allattamento.

(*) Somministrabile ai bambini > 4 aa solo come espettorante in estratto acquoso. (ESCOP)

Cautela in pazienti nefropatici ed in gravi obesi.

Non superare mai la dose giornaliera di 15 g di liquirizia radice (o un contenuto di 600 mg di glicirrizina). (ESCOP)

E' descritta rabdomiolisi con carenza di mioadenilato deaminasi in pazienti che facevano abuso di liquirizia, che regrediva sospendendo la droga.

Controindicata in pazienti con ipopotassiemia.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE: Non va mai associata a trattamenti con steroidi, salvo ridurre consistentemente il dosaggio di questi ultimi, poiché ne potenzia l'azione farmacologica.

Riduce notevolmente il legame con l'albumina sierica di ibuprofene, warfarin, salicilati e acido deossicolico, e pertanto può potenziare l'attività di questi farmaci.

Ostacola l'azione farmacologica dello spironolattone e dell'acetaminophen.

Può potenziare l'azione della digitale, potendo in alcuni casi falsare i risultati della digossinemia.

Può potenziare l'effetto ipertensivizzante dei farmaci anti MAO e della tiramina.

Azione principale: azione antiflogistica, antiallergica.

Indicazioni principali:

Gastrite.

Malattie flogistico-degenerative dell'apparato osteoarticolare e della cute.

Allergia.

Ipotensione arteriosa.

Ribes nigrum

Parte usata: **gemme e getti giovani**

Forme farmaceutiche: **M.G. - T.M. - Estratti secco e fluido**

Dosi: **1,5 mg/kg/die** ←

Composizione chimica:

Antocianosidi: 3 prodelfinine

Flavonoidi : iperoside, rutina, astragaloside, ossiglucosidi di quercetina e kemferolo

Ac.organicici - Sali minerali

O.e.



Ribes nigrum

Composizione chimica:

Antocianosidi: 3 prodelphinine

Flavonoidi : iperoside, rutina, astragaloside, ossiglucosidi di quercetina e kemferolo

Ac.organicci - Sali minerali

O.e.

Azioni antiflogistica

antidolorifica

antiallergica

Effetto cortisone-simile

Stimolo diretto sul corticosurrene

Stimolo recettori DOCA

Ribes nigrum

Controindicazioni:

Cautela nel paziente iperteso per possibile aumento della pressione arteriosa

Grazie per l'attenzione

