

Fitoterapia del Sistema Respiratorio

Introduzione

Inizieremo con il Sistema Respiratorio e con le patologie ad esso correlate, limitandoci a quelle per le quali la Fitoterapia può dare delle risposte più o meno risolutive.

In particolare parleremo di:

- Malattie “da raffreddamento” virali;
- Trattamento delle tossi.

Affronteremo le varie patologie seguendo la “lunga via” di cui abbiamo parlato all’inizio:

- Diagnosi
per capire cosa c’è che non va e trovare i possibili punti di attacco.
- Principi attivi utilizzabili e droghe che li contengono
- Efficacia terapeutica:
per vedere quanto funziona e se ha effetti collaterali.
- Forme di somministrazione e posologie
per sapere cosa si dà e quanto se ne dà.
- Preparati disponibili
Esempi di cosa c’è di pronto sul mercato e di cosa si può preparare in farmacia

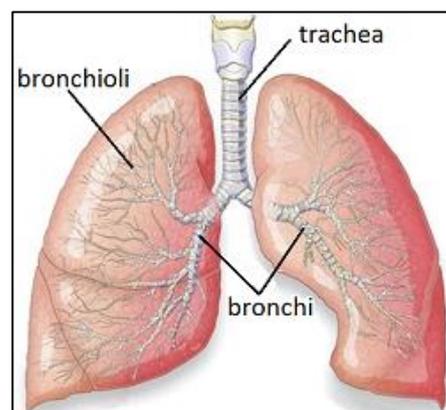
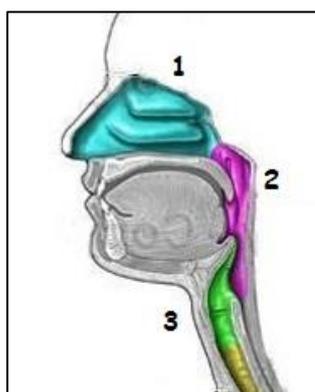
Riepilogo anatomico

Le vie aeree superiori comprendono:

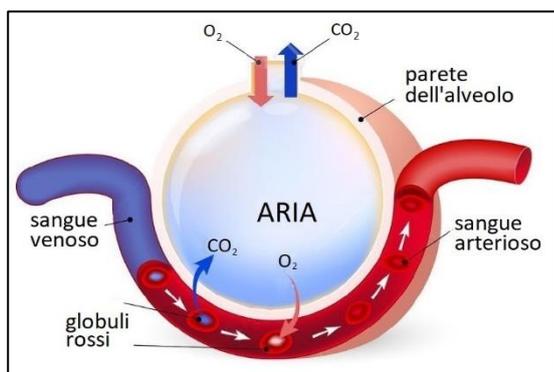
1. cavità nasali
2. faringe
3. laringe

Le vie aeree inferiori comprendono

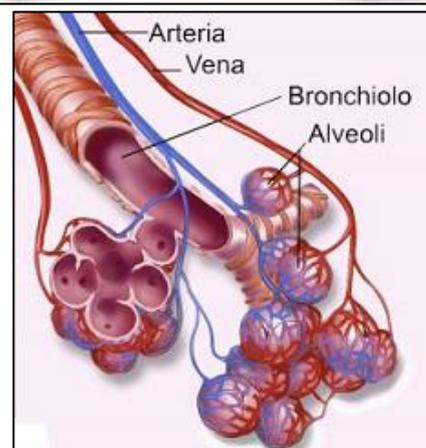
- trachea
- bronchi
- bronchioli
- alveoli polmonari



È all’interno degli alveoli che avvengono gli scambi di ossigeno e di anidride carbonica tra l’aria inspirata ed il sangue dei capillari che abbracciano gli alveoli. Aria esterna e sangue sono separati solo da membrane così sottili da permettere gli scambi gassosi. Possiamo



dire che negli alveoli il mondo esterno (l’aria) viene in contatto quasi diretto con il nostro sangue. Si tratta di conseguenza di un ambiente molto delicato che, come vedremo, viene protetto con un raffinato meccanismo di difesa da ciò può entrare assieme all’aria.



Le malattie da raffreddamento

Le malattie cosiddette “da raffreddamento” sono in genere di origine virale, ma non è chiaro come l’aver “preso freddo” faciliti la comparsa dell’infezione. L’associazione tra freddo e infezioni respiratorie di origine virale sembra legata soprattutto ad elementi epidemiologici, nel senso che i picchi di comparsa di queste patologie si rilevano in inverno [Heikkinen & Järvinen, *Lancet*, 2003].

Possono essere localizzate alle prime vie aeree, come il raffreddore ed il mal di gola, oppure localizzate alle vie aeree profonde, come la bronchite o la polmonite, oppure ancora a diffusione sistemica, come l'influenza e simili.

Sull'infezione virale può instaurarsi una infezione da parte di batteri opportunisti, ma in questo caso si esce dalle problematiche che la fitoterapia può affrontare.

Il potenziamento delle difese immunitarie

Date le difficoltà di combattere i virus responsabili delle malattie da raffreddamento con farmaci, un'alternativa efficace sembra essere quella di rafforzare le difese immunitarie. Il sistema immunitario ha infatti fisiologicamente il compito di proteggere l'organismo dalle infezioni, virali o batteriche siano, e di combatterle una volta instaurate.

Il mondo dell'immunità è estremamente complesso e coinvolge molti meccanismi e numerosi mediatori, per cui sarà utile riassumere qui gli elementi più importanti.

Esistono due tipi di immunità, l'immunità **acquisita** e l'immunità **innata**.

L'immunità acquisita è la più nota ed ha le seguenti caratteristiche:

- È specifica, cioè è diretta contro un particolare antigene (batterio, virus, proteina ecc.).
- Richiede un precedente contatto con quel particolare antigene, in modo da mettere in atto il complesso sistema di difesa a livello umorale, affidato essenzialmente agli *anticorpi*, ed a livello cellulare, affidato essenzialmente ai *leucociti*. Queste difese entrano in azione solo alla successiva esposizione all'antigene che le ha determinate.
- È quindi una complessa risposta "organizzata" che si basa sulla memoria immunologica.
- È praticamente assente nel neonato (tranne qualche anticorpo ereditato dalla madre) ma si forma nel corso della vita in seguito al contatto con possibili antigeni.

L'immunità innata invece:

- Non è specifica, nel senso che è attiva contro qualsiasi agente esterno, in quanto non richiede un precedente contatto, ma è presente sin dalla nascita.
- Non ha memoria immunologica.
- È la prima barriera, sempre pronta, che coinvolge l'intero organismo.

L'immunità innata è costituita un complesso di difese di tipo molto vario:

- Barriere e trappole, che impediscono l'ingresso nell'organismo di agenti aggressivi, come la cute, oppure che li intrappolano per impedirne l'ingresso e permetterne l'eliminazione, come il muco ed i turbinati.
- Flussi di fluidi che trasportano via gli agenti aggressivi, come la saliva, l'urina, il flusso lacrimale, il muco mosso dall'epitelio ciliato, la peristalsi.
- Omeostasi, che rende meno adatto l'ambiente agli agenti aggressivi, come il pH acido dello stomaco o l'aumento di temperatura (febbre).
- Fattori solubili, che attaccano i microorganismi, come il lisozima, l'interferone, le proteine del complemento.
- Fattori cellulari, che attaccano microorganismi e materiali estranei pur senza precedenti contatti, come i fagociti, i *natural killer*, i mastociti, i basofili.
- Fattori biologici, come la flora associata a determinati organi, che con la sua presenza ostacola la diffusione di organismi patogeni.

Malattie ed immunità

Per prevenire e combattere le malattie infettive possiamo sfruttare l'immunità in vari modi: con la vaccinazione, stimolando le difese immunitarie o favorendo alcuni aspetti dell'immunità innata.

La vaccinazione consiste nell'esporre l'organismo ad un agente patogeno indebolito al punto da non provocare la malattia, ma sufficiente a far acquisire l'immunità a quella malattia. È possibile preparare vaccini quando è noto l'agente patogeno e, soprattutto, quando il patogeno non muta le sue caratteristiche immunologiche. La vaccinazione è senz'altro lo strumento più potente per

affrontare le epidemie ed ha fatto scomparire alcune gravissime malattie come la poliomielite o il vaiolo. Non sempre però è possibile preparare dei vaccini efficaci.

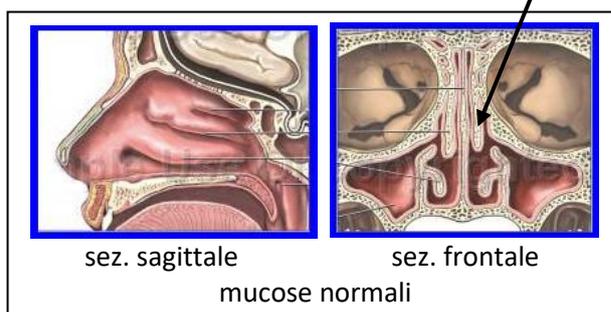
Molte speranze sono state poste nella stimolazione aspecifica delle difese immunitarie ma, come vedremo, l'efficacia degli immunostimolanti è spesso problematica.

Il raffreddore

Il raffreddore è causato da uno o più *rhinovirus* che attaccano la mucosa nasale. Sono noti circa 200 virus diversi coinvolti nella patologia, che mutano molto rapidamente. Da ciò l'impossibilità di preparare dei vaccini. I *rhinovirus* del raffreddore colonizzano le mucose con temperature inferiori ai 37°C e per questa ragione l'infezione resta di massima confinata alle mucose nasali che, per il passaggio dell'aria esterna e per l'esposizione del naso, hanno qualche grado di meno del resto del corpo.

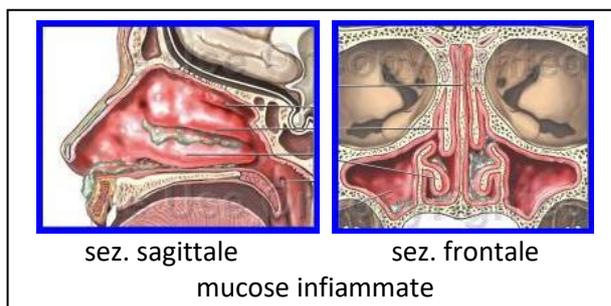
Origine della sintomatologia:

Osservando la sezione frontale del capo, si può vedere come il sottile strato di mucosa ricopra le strutture ossee che definiscono, ai due lati del setto nasale, un percorso molto stretto per l'aria che deve raggiungere i polmoni (freccia); gli spazi più ampi che si vedono sotto le orbite oculari sono i seni mascellari, che sono "a fondo cieco" e quindi non sono coinvolti nel passaggio dell'aria.



Quando il virus attacca la mucosa nasale, questa reagisce con la tipica risposta infiammatoria che, come vedremo, è caratterizzata da due elementi:

- **vasodilatazione**, che determina un aumento dello spessore della mucosa stessa; essendo fisso l'osso sul quale la mucosa è appoggiata, l'aumento dello spessore avviene verso l'interno del canale. Viene così ridotta la sezione libera per il passaggio dell'aria ed il flusso dell'aria viene ostacolato.
- **aumento della secrezione**, per cui viene prodotto un muco molto abbondante e fluido, che non rimane più adeso alla superficie dalla mucosa ma cola (rinnorea).



Evoluzione e risoluzione

Il rinovirus termina il proprio ciclo vitale in pochi giorni. La risposta infiammatoria diminuisce, diminuisce la secrezione di acqua e il muco diviene progressivamente meno fluido. Talvolta la secrezione si riduce troppo ed il muco diventa denso e viscoso, accumulandosi sino ad ostruire completamente le vie nasali e bloccando il passaggio dell'aria. Quando l'aria non passa più per le vie nasali si riduce la capacità olfattiva, anche quella nei confronti del cibo.

Possibili interventi

Causale: il blocco dei virus del raffreddore è attualmente quasi impossibile. Gli antivirali oggi disponibili non riescono ad agire nei brevi tempi di azione dei virus ed hanno effetti collaterali sproporzionati rispetto alla benignità della malattia. Gli antibiotici sono inutili in quanto i virus non sono sensibili ad essi; il loro uso è anzi dannoso perché facilita la comparsa di ceppi batterici resistenti [Lemiengre et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018]. Non sono infine disponibili vaccini efficaci, tra l'altro a causa del rapido e continuo mutare dei virus del raffreddore.

Sintomatici: è possibile ridurre lo spessore della mucosa infiammata, e quindi facilitare il passaggio dell'aria mediante dei vasocostrittori somministrati localmente (spray nasali); si tratta

però di sostanze sintetiche e non di fitoterapici. La vasocostrizione riduce anche la quantità di acqua disponibile per la secrezione con conseguente riduzione della rinorrea.

azione sensoriale mediante **droghe balsamiche**.

Le droghe balsamiche

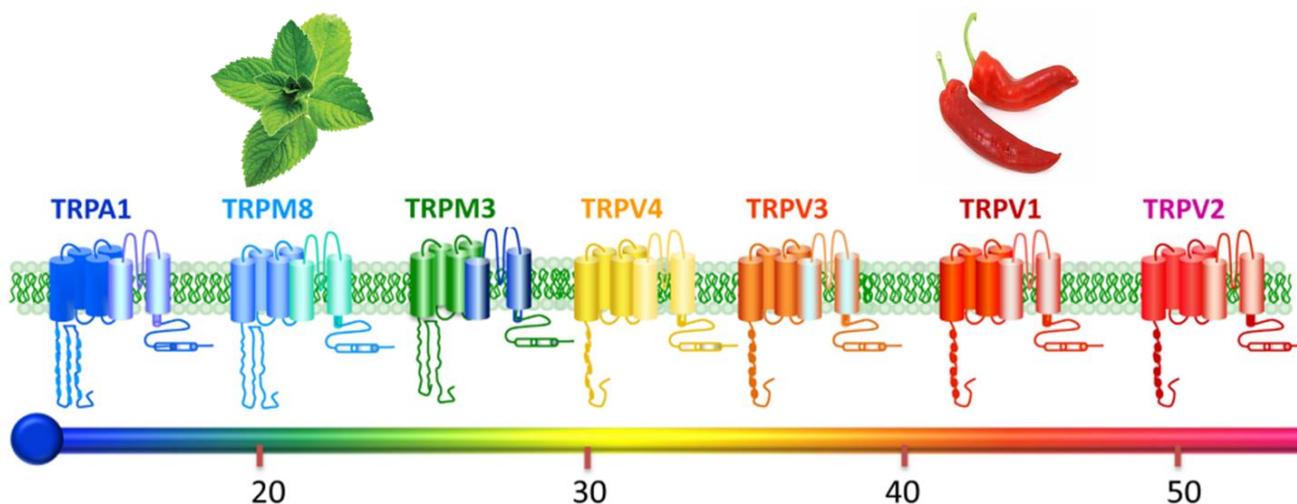
Balsamico significa: odoroso, salubre, lenitivo. Le principali droghe balsamiche sono: menta, eucalipto, canfora, pino mugò.

Esse hanno un'azione fondamentalmente sensoriale, cioè danno l'impressione di favorire il respiro, di aprire le prime vie aeree. Nel caso della menta questa proprietà è legata al senso di freschezza che la menta provoca nel cavo orale e nelle prime vie nasali. Infatti il cervello provoca la sensazione di "naso chiuso" quando rileva che le mucose retronasali non sono raffreddate dall'aria che entra; la ben nota sensazione di fresco provocata dalla menta inganna il cervello che la interpreta come ampio passaggio di aria e quindi provoca la sensazione di vie aeree libere.

In realtà si tratta solo di un effetto sensoriale in quanto la temperatura del cavo orale e delle vie aeree non è mutata per nulla in seguito all'azione della menta. Quello che è avvenuto è invece un'alterazione della percezione della temperatura, legata all'azione su un sistema recettoriale detto TRP (*Transient Receptor Potential channel*).

I recettori TRP. La sensazione di caldo o freddo viene trasmessa al SNC dai recettori TRP che si attivano a varie temperature e costituiscono una specie di scala termometrica molecolare (vedi figura sotto). Ad esempio se il tessuto nel quale si trova il recettore TRPA1 si raffredda a 15°C, questo si attiva e lancia un messaggio nervoso al SNC, che lo interpreta come sensazione di freddo. Nello stesso modo se una mano tocca un calorifero caldo, si attiva il recettore TRPV2 e lancia il suo messaggio al SNC che lo interpreta come sensazione di molto caldo.

Però alcuni di questi recettori sono attivati non solo dalla temperatura ma anche da singole molecole, pur senza variazione di temperatura. Così il recettore TRPV1 viene attivato dalla capsaicina del peperoncino e quando assaggiamo un peperoncino viene trasmesso al cervello il segnale di molto caldo in bocca, cioè la tipica sensazione di piccante; la temperatura della bocca non è salita di un decimo di grado ma noi sentiamo che brucia. Analogamente il recettore TRPM8 viene attivato, oltre che dal freddo, anche dal mentolo della menta: quando il mentolo arriva sulla superficie delle mucose faringee e retronasali il recettore si attiva e pur essendo a temperatura normale invia il segnale di "freddo" al cervello che lo interpreta come raffreddamento delle mucose e quindi di libero passaggio dell'aria [Peier et al. *Cell*, 2002]. Ma è solo un "inganno dei sensi".

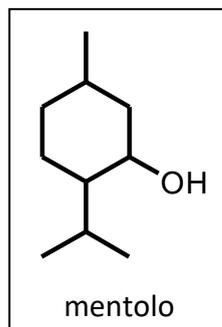


La Menta

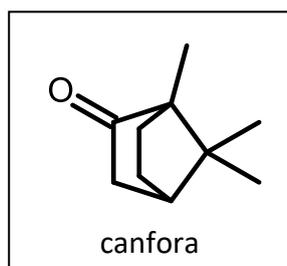
Tra le molte specie appartenenti al genere *Mentha*, Lamiaceae (ex Labiate) quella utilizzata a scopo medicinale è *Mentha x piperita*, una pianta erbacea di origine europea, che è un ibrido sterile. La droga è costituita dalle foglie essiccate ed è riportata nella Farmacopea Europea (PhEur) come *Menthae piperitae folium*. Contiene almeno l'1,2% di olio essenziale.

Il principio attivo è costituito dal mentolo, un alcool monoterpenico, che ha proprietà spasmolitiche ed anestetiche locali, oltre ad interagire con il TRPM8 provocando la nota sensazione di fresco.

Nelle malattie da raffreddamento è usato solo l'**olio essenziale**, anch'esso con monografia nella PhEur, che prevede un contenuto in mentolo tra il 30% e 55%.



Il mentolo è leggermente tossico per i bambini sotto ai tre anni, in quanto può determinare la comparsa di laringospasmo, uno spasmo muscolare a livello delle corde vocali che vanno a chiudersi completamente e bloccano l'entrata dell'aria in trachea [Gavliakova et al, *Open J Mol Integr Physiol*, 2013]. In genere il fenomeno si risolve da solo in qualche minuto ma la difficoltà di respirazione può durare anche alcune ore, nel qual caso può essere necessario intervenire con trattamenti di emergenza.



Spesso il mentolo viene associato alla canfora, ma va tenuto presente che ad alte dosi la canfora può provocare convulsioni nei bambini [Khine et al, *Pediatrics*, 2009].

Per queste ragioni i preparati contenenti mentolo o canfora non possono essere somministrati ai bambini con meno di tre anni.



I prodotti in commercio

I prodotti presentati in questa sezione hanno solo uno scopo esemplificativo, volto a dimostrare che quanto prima descritto trova un riferimento nella pratica quotidiana nelle farmacie. Non sono quindi un'elencazione di tutti i prodotti disponibili in commercio; d'altronde, data la velocità con cui il mercato farmaceutico si modifica, non è sempre detto che i prodotti illustrati siano sempre ancora disponibili.

I dettagli sui componenti sono mostrati per permettere un'analisi della razionalità della composizione (i valori numerici vanno compresi ma non imparati a memoria).

Medicinali da banco

Vicks Inalante

Bastoncino per inalazioni. Il bastoncino viene applicato ad una narice e si aspira: il flusso d'aria, anche se ridotto, fa evaporare le sostanze volatili che provocano gli effetti desiderati.

Composizione: per 1 g di preparato:

- mentolo 415,15 mg
- canfora 415,15 mg
- Pino, essenza 46,50 mg
- metile salicilato 122,70 mg



Il mentolo esercita l'azione sensoriale di fresco e quindi di "apertura" delle vie aeree; la canfora è un leggero irritante che per contro-irritazione produce una riduzione dell'infiammazione causata dal

virus e quindi della sintomatologia [Barkin RL, *Postgrad Med*, 2013]; il metile salicilato è anch'esso un leggero antinfiammatorio; l'essenza di Pino contribuisce all'azione sensoriale.

Vicks Vaporub Unguento

Unguento inalatorio. L'unguento viene spalmato sul petto del soggetto ed il calore corporeo fa evaporare i componenti volatili, che vengono ispirati con la normale respirazione ed esercitano la loro azione balsamica.

Composizione: per 100 g di preparato:

- canfora 5,00 g
- essenza di trementina 5,00 g
- mentolo 2,75 g
- essenza di Eucalipto 1,75 g

L'azione irritante dell'essenza di trementina e della canfora determina un effetto revulsivo a livello del petto con sensazione di caldo (da vasodilatazione superficiale) ed un blando effetto anti-infiammatorio locale da contro-irritazione. Sugli effetti clinici del preparato in pediatria, vi è un piccolo studio clinico che ne confermerebbe l'efficacia [Paul IM, *Pediatrics*, 2010].

Il preparato può anche essere sciolto in acqua molto calda ed usato per suffumigi.

Preparati galenici

Preparazioni farmaceutiche specifiche della F.U. XII

Pino composto

Soluzione per suffumigi

Definizione

- Pino silvestre essenza 45 g
- Eucalipto essenza 45 g
- Menta essenza 10 g

Caratteri:

Liquido limpido, incolore o leggermente giallo, di odore aromatico caratteristico.

Il preparato è una miscela di componenti balsamici, dagli effetti già descritti.

Eucalipto e Pino silvestre unguento

Balsamico per bambini

Definizione

- Eucalipto essenza 8 g
- Pino silvestre essenza 10 g
- Paraffina solida 24 g
- Vaseline bianca 58 g

Preparazione

Omogeneizzare la Paraffina solida e la Vaseline bianca, fuse a bagnomaria. Lasciar raffreddare e prima che la massa sia completamente rappresa incorporare, a piccole porzioni, la miscela delle essenze. Si noti che questa preparazione, essendo destinata ad un uso pediatrico non contiene né mentolo né canfora.

Si tratta dell'analogo galenico del Vicks Vaporub, dal quale sono stati eliminati mentolo e canfora in quanto prodotto pediatrico. Avendo però eliminato i componenti irritanti, l'azione che rimane è essenzialmente quella psicosomatica.

Le droghe immunostimolanti

Un approccio teoricamente possibile per affrontare le malattie da raffreddamento è quello di incrementare le difese immunitarie. Ciò ha portato a proporre vari immunostimolanti di origine vegetale.

Tra le varie piante cui vengono attribuite proprietà immunostimolanti possiamo ricordare:

- echinacea (*Echinacea sp.*);
- astragalo (*Astragalus membranaceus*);
- uncaria (*Uncaria tomentosa*);
- rodiola (*Sedum roseum*);
- yun zhi (*Coriolus versicolor*);
- danshen (*Salvia miltiorrhiza*).

In realtà l'efficacia come immunostimolanti di queste droghe è ben lungi dall'essere provata scientificamente, tranne forse che per echinacea, alla quale dedicheremo qualche attenzione, se non altro per il suo diffusissimo uso.

Una valutazione conclusiva sulle due droghe esaminate

Una recentissima (2018) metanalisi conclude:

- Because of conflicting evidence in the included studies no concrete conclusion on effects of *Echinacea* could be drawn so far.
- In the case of *Pelargonium sidoides*, meta-analysis revealed moderate evidence for efficacy and safety in the treatment of RTIs

[Anheter et al, *Acad Ped*, 2018]

Le tre echinacee

Il genere *Echinacea* appartiene alla famiglia delle Asteraceae (Composite) ed è endemico del Nord America. Alcune specie erano patrimonio della medicina pellerossa, che le usavano contro svariate malattie; il loro uso passò poi ai primi colonizzatori e da qui entrò nella medicina ufficiale americana, ai tempi della *Medicina eclettica*, la scuola medica predominante negli Stati Uniti fino ai primi decenni del '900.

Le specie tuttora utilizzate sono tre:



E. purpurea



E. angustifolia



E. pallida

La scarsa attenzione che la cultura medica del tempo dedicava agli aspetti botanici e la grande difficoltà di distinguere tra loro gli organi sotterranei delle tre Echinacee, anche da parte di botanici esperti, ha fatto sì che nell'uso le tre specie venissero spesso confuse.

L'echinacea dei Pellerossa

L'echinacea ci fornisce un simpatico esempio di come si trasmettono le tradizioni orali. Disponiamo infatti del testo di un'intervista rilasciata dal Grande Capo Cielo rosso (1942-1997), praticamente un nostro contemporaneo, sulle tradizioni mediche della sua tribù e sull'origine dell'uso dell'echinacea. Racconta il Grande Capo:

Mio nonno mi narrò una storia di molti anni fa ...

Cervo-che-salta era molto ammalato e non poteva respirare.

Sua moglie, Grandi-occhi-di-orso, gli preparò una tisana di camomilla e miele, ma era troppo dolce.

Allora, per farla più amara, lei aggiunse la radice di echinacea.

Dopo pochi giorni il marito era guarito.



Da allora, ogni volta che qualcuno si ammalava riceveva una tisana di echinacea.

Ricaviamo da questo racconto alcune informazioni interessanti. In primo luogo scopriamo che l'uso della camomilla era noto anche presso i nativi nordamericani. Poi vediamo come dall'uso per una singola malattia (i disturbi di respirazione di Cervo-che-salta) si passa ad un uso generalizzato ("ogni volta che qualcuno si ammalava"). Echinacea diventa una specie di panacea.

L'echinacea dei bianchi

Lo sviluppo dell'echinacea negli Stati Uniti, da rimedio tradizionale a medicamento industriale, è molto interessante.

Il Blood purifier del dott. Meyer

Tutto inizia nel 1869, quando H.C.F. Meyer, un medico tedesco che girava per il *Far West*, restò colpito dai moti usi che i Pellerossa facevano di questa radice (non essendo botanici, non facevano distinzione tra le varie specie) e pensò di produrre un *Depurativo del Sangue* a base di *E. angustifolia* elisir che iniziò a vendere con grande successo come rimedio per reumatismi, nevralgie, cefalee, erisipela, dispepsia, vecchi tumori ed ulcerazioni, ferite aperte, vertigini, scrofola, occhi infiammati, avvelenamenti da erbe e morsi di serpente. Nel 1885 Meyer si rivolge alla scienza ufficiale, cioè al prof. John King, caposcuola della Medicina Eclettica allora dominante negli USA, e coinvolge l'industria farmaceutica. Nel 1894 La Lloyd Brothers di Cincinnati esce con un suo prodotto a base di *Echinacea* (senza indicare la specie), con le stesse ampie indicazioni.

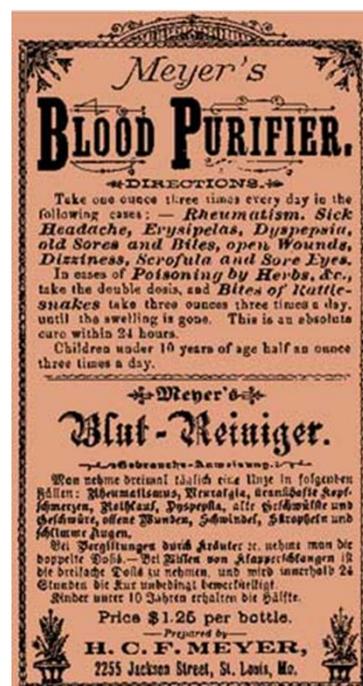
Tuttavia l'ampia serie di indicazioni, che ne fanno quasi una panacea, non convince il mondo scientifico Americano e nel 1906 Il *Council of Pharmacy and Chemistry* dichiara:

Data l'assenza di qualsiasi valutazione scientifica per le proprietà che le vengono attribuite, si ritiene che Echinacea non sia degna di esser presa in ulteriore considerazione, finché non verranno presentate prove più attendibili in suo favore.

Ne viene quindi rifiutato l'inserimento nell'elenco dei *New and Non-Official Remedies*. Ciononostante il successo commerciale è grande: diventa più difficile procurare la droga e compaiono le prime sofisticazioni, che resteranno un problema per *Echinacea* sino quasi ai giorni nostri; nel 1916 l'echinacea è inserita nel *National Formulary of United States*, dove resterà sino al 1950, senza tuttavia che vi sia una chiara distinzione tra le varie specie. Nel 1921 è la droga più utilizzata negli Stati Uniti e la Lloyd Brothers ne ha un volume di vendite che supera quello di tutte le altre sue medicine messe assieme.

Con l'introduzione degli antibiotici negli anni '40, l'interesse per la droga cessa e si risveglierà solo negli anni '70 in Germania, dove l'ampio spettro degli utilizzi dell'echinacea fa sorgere l'ipotesi che si possa trattare di un immunostimolante. Fioriscono gli studi scientifici, sostenuti dall'industria farmaceutica tedesca, i cui risultati però vengono parzialmente compromessi dalla difficoltà di distinguere gli organi sotterranei delle tre specie e dalle frequenti sofisticazioni.

Oggi i prodotti a base *Echinacea* hanno trovato un ampio successo di mercato, soprattutto per la prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree nella prima età pediatrica.



I costituenti

La composizione delle tre specie è abbastanza simile dal punto di vista qualitativo ma vi sono importanti differenze quantitative. I composti più importanti sono dei derivati caffeici tra cui l'echinacoside, caratteristico per questo gruppo di droghe e la più comune cinarina; caratteristiche di *Echinacea* sono anche le isobutilamidi, responsabili di alcune proprietà farmacologiche ma soprattutto della singolare sensazione di pizzicorino alle labbra data dalle radici di queste piante. Sono inoltre presenti dei polisaccaridi tra cui l'echinacina B, che sembrano coinvolti nella modulazione della risposta immunitaria.

Le forme d'uso

Vi sono due distinte forme d'uso:

- succo di pianta fresca di *E. purpurea*. Si tratta della formulazione standard, che si rifà alla forma d'uso originale da parte dei nativi; dato che si utilizzano le parti aeree della pianta, molto riconoscibili e ben distinguibili da quelle delle altre due specie, è un prodotto che non soffre del problema delle sofisticazioni o sostituzioni. È la forma più studiata, alla quale si rifanno molti studi clinici.
- estratto secco da radice di *E. pallida* o *E. angustifolia*. Le radici delle tre specie sono quasi indistinguibili tra di loro ed anche da quelle di altre Asteracee, spesso utilizzate come sofisticanti. I preparati a base estratto secco di radice presentano quindi in genere una qualità inferiore a quelli a base di pianta fresca, a causa delle frequenti sofisticazioni o sostituzioni.

Echinacea purpurea, succo di pianta fresca

A questa forma si riferisce il preparato standardizzato (Echinacin®), che è composto da:

- succo di *E. purpurea* 40%
- alcool etilico 20%
- acqua 40%

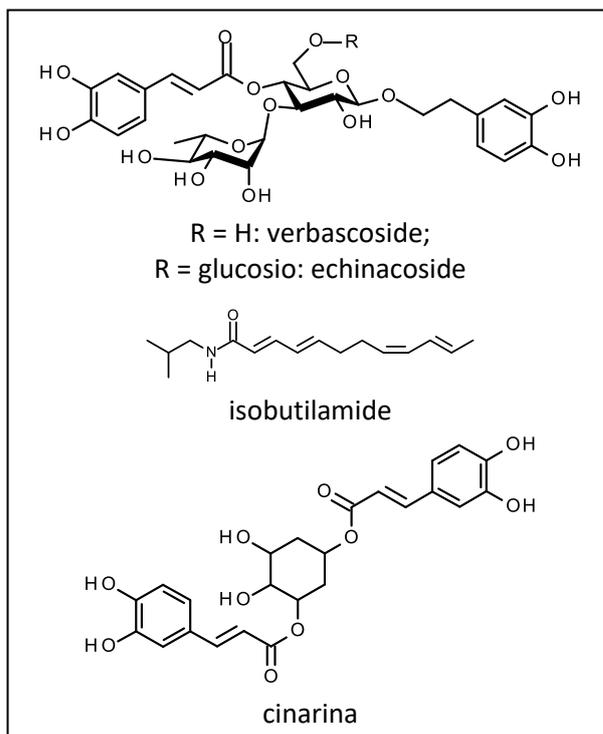
Proprietà farmacologiche

- Attivazione dei macrofagi nel topo. Iniettando delle particelle di nerofumo nel sangue dei topi trattati con il succo, si vede che i macrofagi riescono ad eliminarlo per fagocitazione più velocemente di quanto non facciano i macrofagi di animali non trattati.
- Stimolazione della liberazione di linfocine da linfociti umani. Le linfocine sono delle proteine che vengono liberate dai linfociti T e giocano un ruolo importante nella reazione di difesa immunitaria. La stimolazione del loro rilascio può essere vista come uno stimolo della risposta immunitaria;
- Attività pirogena. La somministrazione intraperitoneale del succo nel ratto provoca un aumento della temperatura corporea. Questo effetto pirogeno può essere interpretato come una stimolazione di una risposta immunitaria di tipo innato, la febbre.

Echinacea pallida radice, estratto secco

I preparati a base di estratto secco di radice sono meno studiati e meno standardizzati di quelli a base di succo di pianta fresca, nonostante siano molto più presenti sul mercato (per lo meno quello italiano). Quelli titolati riportano il titolo in echinacoside che è generalmente del 4%.

Proprietà farmacologiche



Le proprietà farmacologiche rilevate per gli estratti da radice non si discostano da quelli visti per il succo, anche se gli studi sono più scarsi.

La clinica

I molti dati sperimentali sulla stimolazione delle difese immunitarie da parte dei vari preparati di *Echinacea* possono essere delle premesse per un'attività clinicamente significativa, ma data la complessità della risposta immunitaria appaiono come scarsamente predittivi. La valutazione della reale efficacia dei preparati non può che venire da studi clinici affidabili, che però non sono molti e dai quali emergono valutazioni non molto positive.

Nel 2014 viene pubblicata una metanalisi *Cochrane** [Karsch-Völk et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014] sull'efficacia di preparati di *Echinacea* nella prevenzione e nel trattamento del raffreddore. Vengono analizzati 10 studi di prevenzione e 15 di trattamento per complessivi 4.631 pazienti e vengono tratte le seguenti indicazioni per la pratica medica:

- i dati raccolti suggeriscono che perlomeno alcuni preparati di *Echinacea* possono ridurre di circa il 15% la probabilità di prendere il raffreddore;
- ciò significa che se senza trattamento 500 persone prendono il raffreddore, con un opportuno trattamento di *Echinacea* questo numero scenderebbe a 425; si tratta quindi di un'efficacia decisamente modesta e di scarsa rilevanza clinica;
- i risultati migliori negli adulti si ottengono con il succo o con estratti alcoolici delle parti aeree di *E. purpurea* ma le prove di un'efficacia clinicamente significativa sono deboli;
- è fondamentale che medici e pazienti si rendano conto che i preparati a base di *Echinacea* in commercio sono di qualità molto variabili e non sempre ottimale;
- la stragrande maggioranza di tali prodotti non è stata provata in studi clinici;
- le etichette dei prodotti commerciali possono non essere corrette (soprattutto sul mercato americano).

Tossicità. Per contro, gli studi clinici concordano con una bassa incidenza di effetti collaterali. Il maggior rischio di tossicità è rappresentato dall'aumento e reazioni allergiche. Uno studio su una popolazione pediatrica di oltre 400 bambini ha confrontato l'efficacia di un preparato di succo di *E. purpurea* nella durata e nella gravità dei sintomi del raffreddore in confronto ad un placebo. Non è emersa alcuna differenza tra *Echinacea* e placebo, tranne per quanto riguarda la comparsa di reazioni allergiche che dal 2,7% per il placebo sono passate al 7,1% nel caso di *Echinacea*, cioè con un'incidenza quasi tre volte più alta [Taylor et al. *JAMA* 2003].

Posologia. Nonostante le perplessità emerse negli ultimi anni sull'efficacia dei preparati di *Echinacea*, in particolare da radice, La Commissione E del Ministero della Sanità Tedesco (vedere

* The Cochrane Collaboration è una iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia ed alla sicurezza degli interventi sanitari.

più avanti) ha pubblicato due monografie positive per entrambe le forme d'uso, che prevedono le seguenti posologie:

- *E. purpurea*, succo di pianta fresca:
 - trattamento orale: 6-9 mL al giorno per non più di 8 settimane;
 - trattamento parenterale: 1-3 fiale alla settimana, per non più di 3 settimane.
- *E. pallida*, radice:
 - 1 g di droga più volte al giorno
 - 250 mg al giorno di estratto secco, titolato al 4% in echinacoside.

Preparati

Il prodotto standard che ha dato i migliori risultati è Echinacin®, costituito dalla preparazione di succo fresco di *E. purpurea* cui abbiamo già accennato. È presentato sia come gocce sia come fiale per uso parenterale e in vari altre forme per uso topico, ma non è registrato in Italia.

I preparati a base di estratti secchi di radice delle tre specie, talvolta associati fra di loro, sono molto variabili e spesso non titolati; le associazioni con altre droghe sono spesso fortemente sottodosate

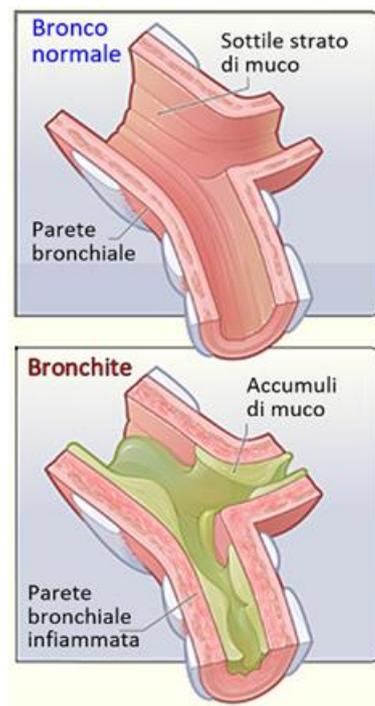


La bronchite

La bronchite acuta è una infiammazione della parete bronchiale, in genere di origine virale. I virus più coinvolti sono:

- Virus respiratorio sinciziale umano
- Rhinovirus
- Virus influenzali

Oltre alla febbre, il sintomo più comune è la tosse produttiva, di cui parleremo più avanti. La parete bronchiale infiammata a seguito dell'infezione secerne infatti più acqua, quindi abbiamo accumuli di muco che determinano la tosse produttiva. In via di risoluzione della malattia, quando il virus ha cessato la sua azione e l'infiammazione si sta esaurendo, la secrezione di acqua si riduce via via sino a tornare alla normalità. Talvolta però la secrezione si riduce ulteriormente ed allora avremo un muco scarso e viscoso, che causerà la cosiddetta tosse poco produttiva.



Trattamento

Gli antivirali oggi disponibili sono inadatti al trattamento di una patologia fondamentalmente benigna come la bronchite acuta.

Gli antibiotici sono inefficaci contro i virus, quindi è inutile trattare la bronchite con antibiotici (tranne quando ci sia un reale rischio di sovrainfezione da parte di batteri opportunisti, come nelle persone molto anziane o negli immunodepressi). Oltre all'inefficacia degli antibiotici nelle bronchiti virali va anche tenuto presente il fatto che l'uso inappropriato degli antibiotici causa la resistenza nei loro confronti, problema che si sta sempre più aggravando [Smith et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017].

Il trattamento causale della bronchite era quindi improponibile e ci si doveva limitare ai trattamenti sintomatici. Una recente acquisizione della fitoterapia permette oggi di tentare un trattamento causale della bronchite e di altre infezioni respiratorie delle vie aeree.

Il geranio africano

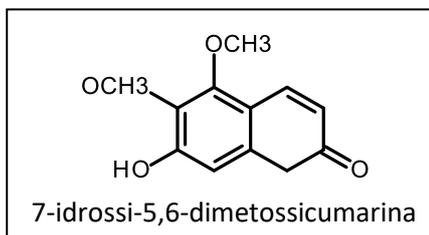
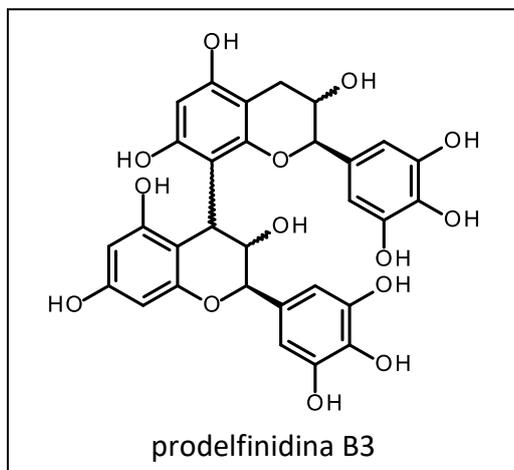
Entrato da non molto nel bagaglio terapeutico, il geranio africano, *Pelargonium sidoides* è una Geraniacea proveniente dal Sudafrica (come tutti i *Pelargonium*, compreso *P. zonatum*, il comune geranio che adorna le nostre case). È una pianta erbacea dalle foglie vellutate di cui si utilizza la radice, dai nativi usata tradizionalmente per combattere la dissenteria, ma non per curare problemi respiratori.



La Ph.Eur. riporta la monografia della droga ed è stato messo a punto un estratto liquido EPs®7630, standardizzato per il contenuto in polifenoli che costituiscono quasi il

50% dell'estratto. Nel 2006 in Germania un medicinale registrato a base di *Pelargonium* ha avuto un giro di 80 milioni di euro [Brendler, *J Ethnopharmacol*, 2008].

Composizione. I polifenoli più importanti sono delle procianidine derivate dalla gallo catechina: le prodelfinidine. Altri polifenoli importanti sono delle cumarine metossilate [Schoetz et al, *Planta Med*, 2007].



Farmacologia. L'estratto EPs®7630 agisce su diversi fronti in quanto ha sia proprietà anti-infettive (anche nei confronti dei batteri) per cui agisce sulla causa della patologia, sia proprietà secreto-motorie per cui agisce sul sintomo tosse facilitando l'espettorazione. Combatte inoltre la debilitazione o, come dicono gli anglosassoni, il

sickness behaviour (letteralmente: comportamento da ammalato). Il meccanismo d'azione è ancora multifattoriale [Careddu & Pettenazzo, 2018].

L'attacco virale inizia con l'infezione, quando le particelle virali penetrano all'interno della cellula epiteliale della mucosa bronchiale. Successivamente il virus si replica all'interno della cellula, danneggiandola sino ad ucciderla; dopodiché i virus replicati si liberano nell'ambiente extracellulare e vanno ad infettare altre cellule. Nel frattempo si sono attivate le difese innate (macrofagi, linfociti T ecc.) che cercano di sopraffare i virus residui e di ricostituire l'integrità dell'epitelio bronchiale.

Pelargonium contribuisce a questa difesa intervenendo in vari punti (barrette rosse nella figura a lato):

1. Ostacolo alla fase di infezione.

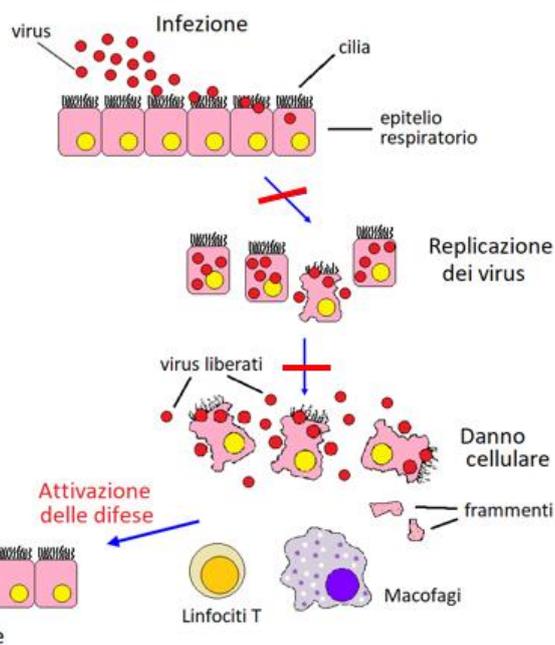
L'estratto della droga stimola il moto delle ciglia vibratili del tessuto bronchiale, il che accelera il trasporto dei virus che si sono attaccati al muco, facendoli uscire dai polmoni e portandolo allo stomaco dove vengono distrutti dall'acidità gastrica.

L'estratto riduce la capacità del virus di aderire all'esterno della cellula e quindi il virus non può più entrare. Inoltre se il virus è riuscito ad aderire alla membrana cellulare, riduce la sua capacità di penetrare nella cellula.

2. Ostacolo alla replicazione dei virus all'interno della cellula.

Anche se il virus riesce a penetrare nella cellula la sua replicazione viene ostacolata in vari modi:

- stimolando la produzione di interferone;
- stimolando la produzione di citochine;
- attivando i macrofagi;
- stimolando la liberazione di defensine (polipeptidi antibatterici).



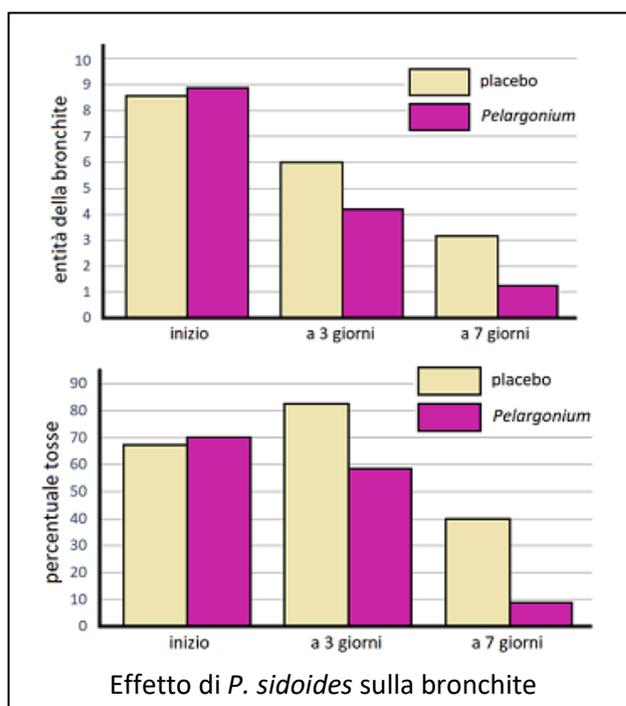
L'attivazione dei macrofagi e la liberazione delle difese costituiscono anche un meccanismo di difesa antibatterico per prevenire un eventuale attacco da parte di batteri opportunisti.

Clinica. La bronchite acuta si presenta con vari sintomi oltre alla tosse, come febbre, difficoltà di respirazione, "sickness behaviour", ecc. L'insieme delle sintomatologie vengono valutate tramite la *Bronchitis Severity Scale* (BSS), una scala di punteggi che va da 1 a 20 e che dà una misura complessiva dell'entità di una bronchite.

Studi recenti hanno mostrato che l'estratto EPs® 7630 riduce i valori di BSS. Come esempio riportiamo i dati di uno studio condotto su 220 pazienti con bronchite acuta, metà dei quali sono stati trattati tre volte al giorno con 30 gocce dell'estratto e l'altra metà con la stessa quantità di un placebo.

La figura accanto mostra l'effetto dei trattamenti sull'entità della bronchite, misurata sulla scala BSS. Si vede come partendo da una bronchite di entità media, *Pelargonium* in tre giorni abbia ridotto a meno di metà l'entità della bronchite sino a farla quasi sparire dopo 7 giorni. Anche il placebo ha mostrato un certo effetto, anche se più debole. Nel valutare questi dati va tenuto presente che in vari soggetti la bronchite tende a risolversi spontaneamente in una settimana.

Analizzando separatamente il dato sulla percentuale di soggetti affetti da tosse si vede come all'inizio questo sintomo si presentasse nel 70% dei soggetti di entrambi i gruppi ma, mentre nel gruppo placebo dopo tre giorni la percentuale di soggetti con tosse era aumentata al 82%, nel gruppo dei trattati la percentuale si era ridotta e dopo 7 giorni la tosse era quasi scomparsa mentre permaneva nella metà del gruppo placebo.



[Matthys et al, *Panta Med*, 2008]

Una metanalisi di qualche anno fa, condotta su 10 studi clinici, conclude:

Pelargonium sidoides può essere efficace nell'alleviare i sintomi della bronchite negli adulti e nei bambini, ed il raffreddore negli adulti, anche se le prove per l'efficacia nella bronchite sono deboli mentre quelle per l'efficacia nel raffreddore sono molto deboli [Timmer et al, *Cochrane Database Syst Rev*, 2013]. In altre parole si conferma l'efficacia del preparato di *Pelargonium*, ma si sottolinea come gli studi clinici siano di qualità modesta.

Sappiamo come le "bronchitine" dei bambini siano un problema assillante per i genitori e per i pediatri e come spesso gli studi clinici non coinvolgano la componente pediatrica. Nel caso dell'EPs®7630, negli ultimi anni la situazione si è evoluta ed una recente metanalisi di 8 studi clinici condotti su una popolazione pediatrica complessiva di quasi 1.000 bambini, ha fornito un quadro più ottimistico. Gli autori concludono la metanalisi con le seguenti parole:

The early use of EPs 7630 at the onset of signs of respiratory infection:

- *reduces or resolves symptoms more rapidly than placebo,*
- *reduces the risk of bacterial superinfection,*
- *allows more rapid functional recovery,*
- *reduces the use of other drugs such as paracetamol or antibiotics, and hinders the increasingly worrying phenomenon of antibiotic resistance.*

EPs 7630 is well tolerated and can be used in children from the age of 1 year.

Furthermore, its use could provide preventive action against clinical worsening and reduce the need for NSAIDs and antibiotics.

Preparati.

In Italia è disponibile un *Medicinale vegetale tradizionale*, registrato con il nome di Kaloba. È presentato in forma di sciroppo, di gocce ed anche di capsule.

La composizione dello sciroppo prevede l'estratto Eps7630 alla concentrazione dello 0,25%.

Il medicinale è stato registrato con l'attenuazione del raffreddore comune come indicazione, anche se abbiamo visto che *Pelargonium* è più efficace nella bronchite che nel raffreddore.

Posologia adulti: 7,5 mL tre volte al giorno, per non più di 7 giorni.

Posologia pediatrica (6-12 anni): 5 mL tre volte al giorno, per non più di 7 giorni.

Avvertenze: non usare sotto i 6 anni (anche se la metanalisi del 2018 ha fatto vedere che può essere usato sino da un anno di età).

Trattandosi di Medicinale tradizionale, reca l'avvertenza "L'impiego si basa esclusivamente sull'esperienza di utilizzo pluriennale" anche se abbiamo visto che ci sono prove farmacologiche e cliniche di una certa rilevanza.



Una valutazione conclusiva sulle due droghe esaminate

Una recentissima (2018) metanalisi conclude:

- Because of conflicting evidence in the included studies no concrete conclusion on effects of *Echinacea* could be drawn so far.
- In the case of *Pelargonium sidoides*, meta-analysis revealed moderate evidence for efficacy and safety in the treatment of RTIs

[Anheter et al, *Acad Ped*, 2018]

Un buon consiglio

Il problema della trasmissione delle infezioni respiratorie ed influenzali di origine virale sono una grave preoccupazione per le Autorità sanitarie a causa della loro diffusione epidemica. Tuttavia pare che la soluzione a tale problema non si possa trovare a livello farmacologico. Già vari anni fa una rassegna concludeva infatti osservando che:

- I *rhinovirus* sono una causa molto comune di affezioni nei bambini.
- Il trattamento di queste infezioni è limitato a una terapia sintomatica.
- Non ci sono chiare dimostrazioni che il trattamento con *Echinacea* possa avere un qualsiasi ruolo in queste infezioni.
- L'unico metodo per la prevenzione delle infezioni da rhinovirus rimane l'interruzione della trasmissione *mediante il lavaggio delle mani*.

[Turner, *Pediatr Ann*. 2005]

Questo concetto è stato confermato da una recente rassegna che conclude:

Nevertheless, the majority of results suggested that physical preventive measures such as handwashing reduced the risk of getting or spreading upper respiratory tract infections.

[Allan & Arrol, *Can Med Ass J*, 2014]