

Piante medicinali in fitoterapia

Daniela GIACHETTI (a) e Lamberto MONTI (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Ambientali, Sezione di Biologia Farmaceutica,
Università degli Studi, Siena*

(b) *Società Italiana di Fitoterapia, Siena*

Riassunto. - Le piante hanno una diversità biochimica molto più ricca degli animali e almeno i quattro quinti dei metaboliti secondari oggi conosciuti sono di origine vegetale. La spiegazione di questo fenomeno risiede probabilmente nel fatto che le piante sono vincolate al suolo e devono evolvere una molteplicità di meccanismi di adattamento. A tutt'oggi, circa il 40% dei farmaci monomolecolari moderni deriva direttamente o indirettamente ancora dalle piante. La fitoterapia costituisce oggi la più popolare pratica medica fra tutte le terapie complementari e in molti paesi si assiste ad un continuo aumento di tale pratica. Alcuni preparati vegetali sono registrati secondo le norme vigenti del settore farmaceutico. Nella maggioranza dei casi tuttavia, in assenza di prove cliniche, l'esperienza empirica maturata nel lungo periodo può essere considerata come testimonianza accettabile della loro utilità in medicina. I prodotti vegetali di questa seconda fascia, che sono destinati alla cura di indicazioni minori, sono regolamentati in base a norme stabilite dalle Direttiva 2004/24/EC del 31 marzo 2004, pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale* delle Comunità Europee.

Parole chiave: piante medicinali, fitoterapia, standardizzazione, legislazione.

Summary (*Medicinal plant in phytotherapy*). - Plant kingdom has a wider biochemical diversity than animals and at least the four fifth of secondary metabolites come from vegetable world. This is probably due to the link between soil and plants, therefore these have to develop numerous adaptation mechanisms. To date, about 40% of modern monomolecular drugs derives directly or indirectly from plants. The phytotherapy today constitutes the most popular medical practice of complementary medicine, and in many countries its increase is continuous. Some vegetable preparations are marked as pharmaceutical regulation. However in the most cases, in absence of clinical tests, the empiric experience matured in along period can be considered acceptable testimony of their efficacy. The vegetable products, that are used to cure smaller indications, are based on the Directive 2004/24/EC of March 2004.

Key words: medicinal plants, phytotherapy, standardization, legislation.

Introduzione

Le piante possiedono la caratteristica di essere molto più ricche degli animali nella loro diversità biochimica; nonostante anche gli animali producano metaboliti secondari, almeno i quattro quinti dei metaboliti secondari oggi conosciuti sono infatti di origine vegetale. La spiegazione di questo fenomeno risiede probabilmente nel fatto che le piante sono vincolate al suolo e devono evolvere una molteplicità di meccanismi di adattamento in più di quanto sia necessario agli animali, i quali hanno a disposizione altri strumenti per la loro vita (per esempio, lo spostamento per la ricerca del cibo o la fuga per la difesa).

I prodotti del metabolismo secondario sono in pratica gli intermediari con cui gli organismi vegetali comunicano con l'ambiente che li circonda, incluso quello animale, con lo scopo di trovare le condizioni più adatte per poter vivere, convivere, sopravvivere e riprodursi. Il raggiungimento di questo obiettivo da parte delle piante comporta la capacità di modificarsi in relazione al mutare dell'ambiente in cui vivono.

Dal punto di vista evolutivo, si possono distinguere un adattamento fisiologico e un adattamento biochimico, ma è dall'adattamento biochimico - capace di operare a differenti livelli dei processi metabolici, incluso il metabolismo secondario in risposta ai vari tipi di pressione ambientale - che dipende principalmente la

diversità chimica nella composizione delle piante. L'adattamento biochimico nelle piante coinvolge infatti vari cambiamenti nell'attività basilare delle cellule, quali lo sviluppo di nuove vie metaboliche, modificazioni a livello ormonale, la sintesi di speciali proteine e lo sviluppo di meccanismi di detossificazione.

Se è vero che viene definito farmaco un composto chimico in grado di prevenire e di curare le malattie, è ipotizzabile che sia statisticamente più probabile trovare nelle piante costituenti chimici che posseggano queste proprietà. In effetti, le piante si sono rivelate le uniche risorse medicamentose che l'uomo abbia potuto utilizzare praticamente per quasi tutto il percorso della sua storia.

Solamente a partire dal XIX secolo, l'introduzione di principi attivi vegetali isolati allo stato puro, la loro riproduzione mediante la sintesi chimica e, soprattutto, l'impiego della modulazione chimica ai fini del miglioramento delle caratteristiche farmacologiche, farmacocinetiche o tossicologiche delle strutture molecolari di partenza hanno consentito la realizzazione di farmaci molto potenti in sostituzione delle primitive medicine vegetali. A tutt'oggi, circa il 40% dei farmaci monomolecolari moderni deriva direttamente o indirettamente ancora dalle piante.

Classi importanti di farmaci di origine vegetale sono quelle degli antiinfiammatori non steroidei derivate dall'acido salicilico, degli antitumorali (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, irinotecan e topotecan, etoposide e teniposide, paclitaxel), degli stimolanti del sistema nervoso centrale (caffèina), dei cardiostimolanti (digossina), degli anestetici locali (procaïnamide), degli antiaritmici (chinidina), dei narcotici analgesici (morfina, codeina), degli anti-Alzheimer (fisostigmina e derivati, galantamina), dei miotici e antiglaucoma (atropina), degli antimuscarinici (pilocarpina), dei bloccanti neuromuscolari (tubocurarina, vecuronio bromuro), degli antimalarici (chinina, cloroquina, derivati dell'artemisinina) e degli anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo) [1].

La diversità chimica che caratterizza le piante rende l'esplorazione delle loro caratteristiche biologiche non solo una delle principali fonti di nuovi composti potenzialmente utilizzabili per la realizzazione di nuovi farmaci, ma anche uno strumento utile per la scoperta di nuovi meccanismi d'azione.

L'impiego primitivo delle piante per gli scopi medicinali avveniva sulla base di esperienze empiriche maturate utilizzando direttamente la pianta stessa, fresca o essiccata (droga), oppure sottoposta a procedimenti di estrazione molto semplici, probabilmente di origine domestica, quali gli infusi e i decotti con acqua o i macerati con alcol o liquidi alcolici (tinture). Per questo motivo, la medicina che utilizza anche oggi queste sostanze vegetali passa sotto il nome di medicina

tradizionale, complementare o alternativa (T/CAM). Va tuttavia rimarcato che circa il 70% delle piante impiegate nella T/CAM ha rivelato, quando studiate ricorrendo ai metodi di indagine moderni, il possesso di proprietà farmacologiche che ne rendono l'impiego non completamente improprio per determinate indicazioni terapeutiche. Di un numero significativo di preparazioni vegetali è stata addirittura prodotta l'evidenza dell'efficacia terapeutica sulla base di studi clinici controllati.

L'impiego medicinale delle piante ha conosciuto un rapido declino da quando nei paesi sviluppati hanno cominciato ad essere disponibili potenti farmaci sintetici, ma nei paesi del terzo mondo l'etnomedicina basata sulle piante rimane popolare ancora ai nostri giorni (per esempio, la medicina ayurvedica in India, la medicina Kampo in Giappone e la medicina tradizionale cinese). In altri paesi (per esempio, Germania, Francia), la fitoterapia ha continuato a coesistere con la moderna terapia farmacologica. Nei paesi di lingua inglese, questa medicina era praticamente scomparsa dal panorama terapeutico.

Questa situazione è recentemente cambiata. L'impiego dei prodotti medicinali vegetali da parte della popolazione generale degli USA è cresciuto di uno stupefacente 380% fra il 1990 e il 1997; l'aumento annuale è stato del 2,5% nel 1990 e ha raggiunto il 12,1% nel 1997. Nel Regno Unito, la fitoterapia costituisce oggi la più popolare pratica medica fra tutte le terapie complementari e in Germania una media annuale della popolazione generale pari al 65% fa ricorso ai farmaci vegetali (Z. Frias, ENEA, Relazione in occasione della Giornata di Studio del Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. Milano, 12 maggio 2004).

Naturalmente, i procedimenti utilizzati nei tempi più moderni per la produzione delle sostanze attive che entrano nei prodotti medicinali vegetali sono almeno in larga parte diversi da quelli del passato. Esempi di estratti ottenuti con una tecnologia assolutamente moderna sono quelli ottenibili con anidride carbonica in condizioni supercritiche (ca. 250 atmosfere di pressione).

Da qualche tempo vengono inoltre impiegati i metodi del frazionamento bioguidato, che permettono di ottenere da un estratto grezzo più frazioni ciascuna con un solvente differente; sottoponendo le frazioni ad un saggio farmacologico, è possibile scoprire quelle in cui si è verificata la maggiore concentrazione di principi attivi ed avere indicazioni che guidano al loro isolamento in forma pura. Quando, in assenza di un principio attivo dominante utilizzabile allo stato puro, è più vantaggioso impiegare terapeutamente una frazione rispetto all'estratto grezzo, vengono incontrati minori problemi nei confronti della riproducibilità delle caratteristiche chimiche (standardizzazione) e delle caratteristiche biologiche.

Esempi di piante impiegate in terapia

Un caso tipico, che è anche esemplificativo dei problemi che incontrano lo studio e lo sviluppo terapeutico dei prodotti vegetali, è dato da *Passiflora incarnata* L. (*Passifloraceae*), nota anche come fiore della passione [2- 4]. Questa pianta viene impiegata da secoli praticamente in tutto il mondo per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia e, nelle medicine tradizionali e popolari, anche dell'epilessia, degli spasmi muscolari e di altre malattie consimili. Vari studi fitochimici hanno permesso di appurare che *P. incarnata* contiene vari flavonoidi, composti glicosidici, alcaloidi dell'armalo e un derivato -benzopirano denominato maltolo. Fino a pochi anni fa, la letteratura di carattere biologico su questa pianta era quasi inesistente e i risultati dei pochi studi effettuati erano estremamente contraddittori. La causa di ciò è stata individuata nell'elevata similarità morfologica e microscopica di *P. incarnata* con *P. edulis*, una specie, quest'ultima, priva di effetti sul sistema nervoso centrale. Le indagini condotte su campioni autentici di *P. incarnata* hanno rivelato che solo l'estratto metanolico delle foglie accuratamente separate da altre parti aeree di questa pianta esercita nel topo un'attività ansiolitica alla dose di 100 mg/kg quando gli animali vengono cimentati nel test del labirinto. Gli estratti con acqua, etere di petrolio, cloroformio, ecc., dei rami, dei fiori e delle radici della stessa pianta sono risultati assolutamente privi di attività ansiolitica.

L'applicazione di un metodo avanzato di frazionamento bioguidato dell'estratto metanolico delle foglie ha portato alla selezione di una frazione ricca di composti benzoflavonici, la quale ha dimostrato di esercitare un'azione ansiolitica più potente di quella del diazepam. La stessa frazione ha anche sorprendentemente mostrato la capacità di invertire la tolleranza alla morfina e la dipendenza dei topi trattati cronicamente con questo oppiaceo. Lo stesso effetto è stato osservato anche in topi dipendenti dal ⁹-tetraidrocannabinolo.

L'azione delle droghe e delle preparazioni vegetali, pur svolgendosi con meccanismi che sono propri anche dei farmaci di sintesi, differisce da questi per il fatto di essere essenzialmente polivalente. Questo fenomeno dipende dalla composizione delle droghe e delle preparazioni vegetali, che è costituita da una pluralità di composti strutturalmente anche molto differenti. Come conseguenza, il profilo farmacologico e, in qualche caso, terapeutico è caratterizzato da una molteplicità di effetti nettamente diversi fra loro e che compaiono a dosi diverse. Oltre alla convivenza di effetti in nessun modo correlati fra loro (per esempio l'attività antidepressiva e quella antibatterica-antivirale dell'iperico) [4], sono possibili effetti di sommazione fra composti che esercitano lo stesso tipo

di attività e agiscono nello stesso modo, effetti complementari dovuti a composti che producono lo stesso effetto farmacologico attraverso meccanismi diversi ed anche effetti sinergici positivi e negativi per i quali non è possibile trovare un razionale. Non sono escluse neppure interazioni fra costituenti farmacologicamente attivi e costituenti inattivi, con conseguenze anche importanti, come, per esempio, quelle sulla biodisponibilità dei primi.

La valutazione del ruolo terapeutico delle piante nell'epoca attuale richiede l'analisi di fenomeni molto complessi. Sulla base di quanto discusso fino ad ora, non pare dubitabile la straordinaria importanza dell'esplorazione fitochimica e biologica delle specie vegetali come fonti di nuove molecole attive e di nuovi meccanismi d'azione. Molti programmi di screening farmacologico vengono oggi condotti utilizzando sempre più spesso i substrati vegetali.

Sempre sulla base di quanto presentato, è possibile che un estratto possieda caratteristiche farmacologiche e terapeutiche complessive che differiscono da quelle dei principali singoli costituenti chimici, ma che si rivelano ugualmente utili in medicina. In molti casi, può anche avvenire che i principali costituenti siano singolarmente meno potenti del fitocomplesso o addirittura inattivi. Poiché la preparazione degli estratti rappresenta un passaggio obbligato ai fini della caratterizzazione chimica e biologica di una specie vegetale, è sempre presente il quesito sulla convenienza di sviluppare l'estratto piuttosto che un suo costituente puro, la cui risoluzione dipende dai risultati delle indagini farmacologiche.

Per esempio, numerosi studi farmacologici hanno dimostrato che una miscela di alcoli alifatici primari a lunga catena (24-36 atomi di carbonio) estratta dalla cera della canna da zucchero (*Saccharum officinarum*) esercita una potente attività ipocolesterolemizzante negli animali e nell'uomo [5]. I principali alcoli costituenti sono l'octacosanolo (65,4%), il triacontanolo (12,8%) e l'esacosanolo (6,3%). Dosi giornaliere di 10-20 mg di questo estratto (chiamato policosanolo) hanno abbassato il colesterolo-LDL del 17-21% e aumentato il colesterolo-HDL dell'8-15%; negli studi clinici, 20 mg di policosanolo sono risultati efficaci come 10 mg di simvastatina e 10 mg di policosanolo sono risultati efficaci come 10 mg di pravastatina. Il profilo farmacologico di questa miscela è sovrapponibile a quello delle statine, ma il meccanismo d'azione è leggermente diverso. Infatti, mentre le statine inibiscono l'attività dell'enzima HMG-CoA-riduttasi impedendo la conversione dell'acetil-CoA in acido mevalonico nella via biosintetica del colesterolo, il policosanolo, probabilmente attraverso un meccanismo recettoriale, inibisce la trascrizione del gene che codifica per l'enzima in questione, ugualmente impedendo il completamento della sintesi del colesterolo.

Tutti i principali alcoli che compongono il policosanolo esercitano un'attività ipocolesterolemizzante e in particolare l'octacosanolo; tuttavia, nessuno degli alcoli somministrati singolarmente supera in potenza la miscela.

Dal punto di vista delle conoscenze sulle proprietà curative delle piante, è necessario tenere conto che l'uso della maggior parte dei prodotti che le contengono ricava la sua ragione d'esistere dall'esperienza empirica.

Di conseguenza, il loro studio con i metodi della moderna ricerca scientifica è stato effettuato per la maggior parte dei casi dopo la loro introduzione in medicina, spesso su base spontanea e in modo non coordinato; gli studi sponsorizzati dalle industrie con lo scopo di giustificare lo sfruttamento commerciale di prodotti vegetali sono rari.

La maggior parte delle ricerche sui prodotti medicinali vegetali viene condotta in ambito accademico o in esecuzione di programmi pubblici avviati in varie nazioni. Queste ricerche non hanno carattere sistematico e i risultati ottenuti, per i motivi esposti nel seguito, non sono normalmente generalizzabili oltre gli specifici prodotti indagati.

Il complesso dei problemi che rende difficoltoso lo studio di un fitocomplesso dipende essenzialmente dalla variabilità della sua composizione chimica. Esempari di diversa origine della stessa specie vegetale possono infatti avere una composizione chimica quantitativamente o talvolta anche qualitativamente differente, perché differenze nelle caratteristiche ambientali locali, quali la temperatura, l'umidità dell'atmosfera e del suolo, la composizione del suolo (presenza/assenza di determinati sali, alcalinità/acidità, ecc.), il tipo delle radiazioni luminose in dipendenza dalla latitudine, i tempi di esposizione al sole, ecc., possono avere influito sul loro metabolismo secondario. Variazioni nella composizione di piante pur raccolte/coltivate nella stessa zona sono sempre possibili a causa di cambiamenti estemporanei di alcuni di questi fattori (per esempio, annate più o meno piovose).

Molte specie vegetali sono caratterizzate dalla presenza di varianti del chemiotipo (per esempio la valeriana), che sono morfologicamente e geneticamente indistinguibili e, di conseguenza, non giustificano la loro separazione in specie o sottospecie distinte. Una ulteriore fonte di variazioni nella composizione delle droghe e preparazioni vegetali nominalmente uguali è costituita dai processi di lavorazione che le piante medicinali subiscono dopo la raccolta/mietitura. Possono infatti influire sulla composizione chimica i tempi che intercorrono fra la raccolta/mietitura e l'essiccamento (possibilità che si inneschino processi fermentativi con degradazione di determinati principi attivi e la formazione di altri), l'adeguatezza del processo di essiccamento (possibilità di perdere

principi attivi volatili), la fumigazione e gli altri interventi contro i parassiti, i sistemi di stoccaggio (per esempio le basse temperature o il congelamento quando necessari, il controllo dell'umidità, la protezione dalla luce) e di trasporto delle droghe. La composizione chimica di una pianta non è uniforme in tutte le parti che la compongono, poiché determinati principi attivi possono essere molto concentrati in uno specifico organo, per esempio le radici, ed essere invece meno concentrati o assenti in altri. Inoltre, la composizione chimica di una pianta varia durante la crescita, nel senso che certi principi attivi possono essere presenti solo nell'età giovanile e scomparire negli esemplari maturi o viceversa oppure avere vita effimera (per esempio solo all'epoca della fioritura oppure dal momento in cui una pianta annuale comincia a perdere di vitalità dopo la maturazione dei frutti; allo stesso modo, possono aversi differenze nette di composizione fra frutti acerbi e frutti maturi di una stessa specie, per esempio arancio amaro). Quindi, l'esatto momento della raccolta/mietitura (chiamato tempo balsamico) riveste una importanza fondamentale nel determinare la costanza di composizione fra le droghe di una stessa specie vegetale.

Alla fine, rimangono da prendere in considerazione le diversità di composizione che possono caratterizzare i vari tipi di preparazioni ottenibili da una stessa specie vegetale in relazione agli specifici processi di preparazione adottati e le diversità di composizione che possono caratterizzare preparazioni nominalmente uguali in relazione alle varianti introdotte nello stesso processo.

Poiché i processi adottati per ottenere le varie preparazioni sono sostanzialmente di frazionamento, cioè mirano a concentrare nella preparazione i composti ritenuti utili e a escludere i composti invece ritenuti inutili, è intuitivo che la natura di questi processi costituisca una fonte primaria di diversificazione nella composizione chimica.

Procedimenti completamente differenti, come per esempio la distillazione e l'estrazione con un solvente, portano inevitabilmente a composizioni differenti che sono correlate con le caratteristiche chimico-fisiche dei singoli costituenti (per esempio i composti solidi insolubili in acqua e quelli liquidi a bassa tensione di vapore non possono essere presenti in un olio essenziale). Gli estratti hanno composizioni diverse a seconda del tipo di solvente impiegato.

Nel caso degli estratti, oltre il tipo di solvente impiegato, possono determinare diversità di composizione il volume del solvente rispetto alla quantità della droga da estrarre, lo stato fisico della droga (livello della frantumazione), il tempo di contatto fra la droga e il solvente, la temperatura di estrazione ed eventuali altri fattori fisici di processo (per esempio l'applicazione di una pressione).

Nel caso dell'impiego di miscele di solventi, come per esempio avviene per gli estratti idroalcolici, la composizione è dipendente anche dal rapporto volumetrico fra i solventi impiegati oltre che dai fattori appena illustrati.

La composizione chimica delle droghe e delle preparazioni ottenute da una stessa specie vegetale ha un effetto diretto sulle loro attività biologiche, le quali possono variare di conseguenza non solo in dipendenza del contenuto qualitativo e quantitativo dei principi attivi noti, ma anche di costituenti cui non è riconosciuta la partecipazione all'attività biologica come nel caso dell'iperico.

La variabilità della composizione chimica e, conseguentemente, dell'attività biologica delle sostanze vegetali, costituisce non solo il maggiore ostacolo per lo studio e l'applicazione terapeutica, ma anche un problema di difficile soluzione per la costruzione di una regolamentazione che voglia garantire la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei farmaci vegetali.

L'interpretazione delle proprietà farmacologiche, tossicologiche e cliniche di una pianta è quindi quasi sempre incerta, perché i risultati delle singole sperimentazioni sono riferibili solo alla specifica droga o preparazione sottoposte ad indagine.

È illustrativo della situazione il caso della kawa (nome dato alla pianta dalle popolazioni polinesiane). La radice di questa pianta (*Piper methysticum*) è stata usata per secoli dagli abitanti delle isole del Pacifico come euforizzante durante le feste religiose [6]. In Occidente, ha avuto un recente successo come ansiolitico. Si sono verificati circa 30 casi di gravi effetti tossici a carico del fegato di pazienti che assumevano prodotti a base di kawa, tanto che le autorità dei vari paesi sono state costrette ad imporne il ritiro dal mercato. Un recente esperimento ha dimostrato che l'estratto acquoso della kawa non solo non è epatotossico, ma che addirittura esercita un'azione epatoprotettrice. È stato ipotizzato che negli estratti commerciali, per lo più ottenuti con solventi organici, siano presenti dei composti epatotossici che non sono presenti nell'estratto acquoso, ma dati tossicologici su questi estratti che possano risolvere il dilemma non sono al momento disponibili.

La verifica della bioequivalenza non è possibile per la maggior parte delle preparazioni vegetali, dato che i principi attivi sono noti solo in parte o totalmente ignoti e non è quindi possibile sapere le concentrazioni ematiche di che cosa occorra determinare negli studi di farmacocinetica.

Quando sono noti almeno i principali costituenti chimici attivi, questi composti vengono utilizzati per la standardizzazione degli estratti. In alcuni casi, come marker analitici vengono utilizzati costituenti inattivi. La standardizzazione può essere anche effettuata

prendendo come riferimento intere classi di composti quando questi sono determinabili analiticamente con lo stesso metodo; ovviamente, la precisione del titolo degli estratti standardizzati sulla base di una classe chimica diminuisce con l'aumentare del numero dei composti della classe presenti nel fitocomplesso e delle differenze relative nei singoli pesi molecolari. Per esempio, l'escina impiegata per la standardizzazione degli estratti dei semi dell'ippocastano (*Aesculus hippocastanum*) è costituita da tre gruppi di composti, chiamati -escina, -escina e criptoeugenolo; solo nella -escina si trovano almeno 30 diversi glicosidi di agliconi triterpenici [4].

Non è ovviamente garantito che gli estratti di una stessa pianta standardizzati allo stesso titolo dello stesso marker siano bioequivalenti. Tuttavia, la standardizzazione rappresenta al momento l'unico sistema per consentire un certo grado di comparabilità degli effetti farmacologici e clinici degli estratti.

La ricerca e le industrie più progredite cercano di superare questi problemi mediante l'applicazione di metodiche gascromatografiche avanzate che permettano di ottenere rappresentazioni più complete della costituzione complessiva degli estratti.

Una ulteriore strategia si basa sullo sviluppo delle frazioni arricchite di costituenti attivi in sostituzione degli estratti grezzi di cui si è detto, le quali hanno una composizione più omogenea e sono più facilmente controllabili dal punto di vista analitico.

Sono oggi disponibili molti studi clinici controllati condotti con prodotti medicinali vegetali, ma purtroppo i loro risultati sono raramente totalmente uniformi. Errori nella selezione dei pazienti o nella randomizzazione possono dare origine a risultati falsamente positivi (più raramente, falsamente negativi) quando si valuta l'evidenza. Il metodo migliore per evitare di cadere in questi errori è quello di effettuare rassegne sistematiche e meta-analisi degli studi clinici controllati migliori condotti sui prodotti di una stessa pianta che diano una certa garanzia di omogeneità; questa impostazione minimizza le conseguenze sia della randomizzazione che della selezione dei pazienti non corrette. All'esecuzione di queste rassegne sistematiche e meta-analisi si dedicano organizzazioni come la Cochrane Collaboration e il gruppo di ricercatori della Peninsula Medical School presso l'Università di Exeter & Plymouth in Inghilterra, diretto dal Prof. Edzard Ernst [7].

Utilizzando questa impostazione, l'efficacia di un certo numero di medicine vegetali risulta ragionevolmente provata. Nella maggioranza degli altri casi prevale al momento l'incertezza. Esiste tuttavia un notevole accordo sul fatto che, in mancanza di una convincente evidenza di efficacia, l'esperienza empirica maturata nel lungo periodo su determinati prodotti vegetali sia una testimonianza accettabile della loro

utilità in medicina. I prodotti vegetali di questa seconda fascia, che sono destinati alla cura di indicazioni minori, sono regolamentati in base a norme stabilite dalle Direttiva 2004/24/EC del 31 marzo 2004, pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* [8].

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 18 novembre 2004.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Hardman JG, Limbird LE (Ed). Bologna: Zanichelli; 1992.
2. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnate* Linneaus. *J Ethnopharmacol* 2001;78:165-70.
3. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of cannabinoids (delta9-THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *Passiflora incarnate* Linneaus in mice: a possible their cannabinoid addiction. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(6):875-81.
4. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Monographs on the uses of plant drugs*. 2nd ed. Exter (UK): ESCOP; 2003.
5. Bianchi A. Policosanolo, un nuovo ipocolesterolemizzante. *Piante Medicinali* 2002;1(5):234-43.
6. Kraft M, Spahn TW, Menzel J, Senninger N, Diel KH, Herbst H, Domschke W, Lerch MM. Fulminant liver failure after administration of herbal antidepressant Kava. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:970-2.
7. Ernst E. La fitoterapia basata sull'evidenza. *Piante Medicinali* 2004;3(1):28- 37.
8. Unione Europea. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 pubblicata su L136/85 del 30 aprile 2004 concernente la modifica, per quanto riguarda i medicinali vegetali tradizionali, della Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L136/85, 30 aprile 2004.