

## Considerazioni farmacologiche sull'uso di preparati a base di piante medicinali

Gabriela MAZZANTI

*Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia "Vittorio Erspamer",  
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

**Riassunto.** - I prodotti erboristici ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, si configurano come integratori alimentari. Dal punto di vista farmacologico i prodotti a base di piante medicinali si possono riunire in tre gruppi: 1) preparati aventi un'efficacia dimostrata: di essi si conoscono i principi attivi e i dosaggi necessari; 2) preparati con efficacia probabile, ma non chiaramente dimostrata: contengono sostanze farmacologicamente attive sulla base delle quali vengono standardizzati. E' difficile per questi definire il dosaggio ottimale; 3) preparati con efficacia incerta, ma con una tradizione d'impiego consolidata che possono pertanto essere utili in disturbi di lieve entità: le modalità del loro impiego dovrebbero rispecchiare fedelmente l'uso tradizionale. La maggior parte dei prodotti a base di piante medicinali oggi classificati come integratori alimentari rientra nel secondo e terzo gruppo, ma da quanto detto è evidente come questa classificazione sia impropria.

*Parole chiave:* piante medicinali, principi attivi, efficacia, standardizzazione, farmacocinetica.

**Summary** (*Pharmacological considerations on herbal medicine use*). - Herbal products are considered dietary supplements from a regulatory point of view. If we apply the basic principles of pharmacology to herbal medicines they can be classified into three groups: 1) products whose efficacy has been demonstrated: their active principles are known and the therapeutic doses are established; 2) herbal products whose efficacy is probable, but not clearly demonstrated: they contain pharmacologically active substances that are used to standardize the products. Their therapeutic dose is difficult to establish; 3) products with uncertain efficacy but with a long lasting traditional use: they can be useful for treating minor disorders, but should be employed exactly as in the traditional medicine. Most of the herbal products at present classified as herbal supplements fall into the second and third group: it is apparent that they cannot be considered herbal supplements.

*Key words:* medicinal plants, active principle, efficacy, standardization, pharmacokinetic.

### Introduzione

L'uso di prodotti a base di piante medicinali è sempre più diffuso in tutte le fasce della popolazione che ricorre ad essi per una serie di motivi, tra cui la maggiore attenzione per la salute e il benessere individuale e l'interesse per il naturale che in quanto tale è considerato, anche se erroneamente, sicuro. I prodotti a base di piante reperibili in commercio vengono indicati come fitoterapici, prodotti erboristici, integratori alimentari ed altro ancora, spesso in maniera del tutto intercambiabile. Ai fini dell'immissione in commercio i prodotti erboristici si configurano come integratori alimentari anche se nella pratica ad essi vengono attribuiti effetti compatibili con un'attività farmacologica. In questo lavoro si vogliono applicare

alcuni concetti di farmacologia generale ai prodotti a base di piante medicinali al fine di poterli inquadrare da un punto di vista farmacologico.

### Il farmaco

Un farmaco può essere una sostanza di sintesi, un prodotto biotecnologico o una sostanza di origine naturale, chimicamente definita. I farmaci prima di essere messi in commercio debbono essere sottoposti a studi farmacologici, tossicologici e clinici che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza d'impiego. L'azione di un farmaco è caratterizzata da due variabili: l'entità della risposta e la dose necessaria per produrre la risposta stessa. L'entità della risposta è in

relazione con la concentrazione del farmaco nel sito d'azione appropriato; tale concentrazione dipende dalla dose somministrata, ma anche dall'entità e dalla velocità di assorbimento, distribuzione, legame o localizzazione nei tessuti, biotrasformazione ed escrezione, vale a dire dalle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco stesso. La conoscenza delle proprietà farmacocinetiche è determinante per la scelta delle dosi e degli intervalli di somministrazione appropriati [1].

## **Il preparato a base di piante medicinali**

### *La composizione*

Un preparato a base di piante medicinali ha una composizione complessa essendo costituito da una parte di pianta (droga) o da un suo derivato; tale composizione è inoltre variabile in funzione di una serie di fattori che riguardano la droga di partenza (fattori genetici, fattori ambientali, momento della raccolta, ecc.) e il metodo di preparazione della stessa. Il preparato in polvere è quello che meglio rispecchia la composizione della droga di partenza, ma ha un basso contenuto di principi attivi; un infuso o un decotto contengono principalmente la frazione idrosolubile della droga e in quantità piuttosto basse, mentre un estratto idroalcolico contiene sia i principi idrosolubili che quelli liposolubili, anche se in concentrazione variabile in funzione del metodo di ottenimento (nella tintura il rapporto droga di partenza/estratto è 1/5 che corrisponde a 1 g di droga in 5 ml di estratto, mentre nell'estratto fluido è 1/1 che corrisponde a 1 g di droga in 1 ml di estratto; l'estratto secco è ancora più concentrato in quanto il solvente è stato quasi completamente eliminato); infine un olio essenziale contiene soltanto la frazione volatile dei principi e in forma concentrata. Per fronteggiare il problema della variabilità di composizione dei prodotti ottenuti da piante medicinali e garantire che la composizione sia, almeno entro certi limiti, costante si effettua una standardizzazione.

### *I principi attivi*

Per la maggior parte delle droghe vegetali i principi attivi non sono stati identificati; in questi casi l'attività del preparato viene attribuita all'intero fitocomplesso (insieme dei principi contenuti nella droga). Questo fatto rende ovviamente più difficoltosa la standardizzazione del prodotto che in assenza di principi noti, attivi clinicamente, viene fatta sulla base di marker che si possono distinguere in marker attivi farmacologicamente e marker analitici [2]. I primi sono costituenti chimici caratteristici della droga, dotati di attività

farmacologica, che possono contribuire all'efficacia della droga, ma di cui non esiste dimostrazione che essi siano i soli responsabili dell'efficacia clinica; ad esempio i glicosidi flavonici e i lattoni terpenici per il ginkgo, le procianidine oligomeriche per il biancospino, i ginsenosidi per il ginseng. I marker analitici sono costituenti chimici caratteristici della droga, ma privi di attività farmacologica o con attività farmacologica non dimostrata; ad esempio, gli acidi caffeici per l'echinacea, l'acido rosmarinico per la melissa, i glucosidi lignanici per l'eleuterococco. Ovviamente l'uso di marker farmacologici o analitici nella standardizzazione non garantisce la riproducibilità dell'effetto.

### *L'efficacia clinica*

La valutazione dell'efficacia clinica dei preparati a base di piante è oggi alla base di numerosi studi e negli ultimi anni molte droghe vegetali sono state oggetto di revisioni sistematiche e meta-analisi, considerate i migliori metodi disponibili per la valutazione dell'efficacia di un prodotto farmaceutico [3, 4]. Nell'ambito di una indagine bibliografica tendente a valutare l'efficacia di prodotti vegetali sono state individuate 53 meta-analisi di studi clinici recensite da Pubmed e 18 revisioni sistematiche recensite nella Cochrane Database of Systematic Reviews [5]. È da sottolineare che il 70% degli articoli individuati è stato prodotto nei cinque anni precedenti la pubblicazione, a conferma del sempre maggior interesse della scienza per la fitoterapia. In 46 delle 71 pubblicazioni (65%) gli autori hanno concluso per una efficacia probabile dei prodotti valutati; in 18 (25%) la dimostrazione dell'efficacia è stata giudicata incerta e in 7 (10%) è stata giudicata poco probabile. In totale i fitoterapici oggetto degli studi clinici valutati erano 31 a fronte di 25 diverse patologie, tuttavia la maggior parte delle indagini cliniche riguardava pochissime piante medicinali tra cui l'iperico (8), il ginkgo (8), l'aglio (4) e la serenoa (4), confermando il fatto che l'efficacia clinica della maggior parte delle piante medicinali rimane ancora da indagare.

Da quanto detto si evince che un prodotto a base di piante medicinali ha una composizione complessa e variabile; la sua efficacia clinica è spesso difficile da dimostrare e i principi attivi sono, anche in conseguenza di ciò, difficili da individuare.

La mancata conoscenza del o dei principi attivi pregiudica l'esecuzione di studi di farmacocinetica e quindi la possibilità di stabilire il preparato e il dosaggio ottimale. Lo dimostra il fatto che per una stessa droga vegetale si trovano in commercio prodotti molto diversi per composizione. Ad esempio, per il ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) accanto alla droga secca si trovano gli estratti secchi titolati in

ginsenosidi con un titolo che va dall'1 all'80%; la droga originale, la radice di ginseng, deve contenere, secondo la Farmacopea [6], l'1,5% di ginsenosidi. Questo significa che la composizione qualitativa dell'estratto secco è molto diversa dalla droga di partenza: somministrando l'estratto secco ad alto titolo di ginsenosidi si somministra non più la droga nella sua composizione originale, così come viene impiegata nella medicina tradizionale cinese, ma dei principi puri con potenziali effetti farmacotossicologici completamente diversi dalla droga di partenza. Un altro esempio può essere offerto dal mirtillo (*Vaccinium myrtillus* L.); anche in questo caso troviamo in commercio estratti secchi con un contenuto di antocianosidi dall'1% al 25%: a parità di dosaggio, con il primo estratto si somministra una quantità di principi attivi estremamente bassa, ottenendo un effetto estremamente blando o trascurabile, mentre con il secondo si somministra un dosaggio simile a quello contenuto in preparati farmaceutici registrati, che contengono appunto un estratto titolato al 25% di antocianosidi, ottenendo un effetto clinicamente apprezzabile.

La situazione è ancora più complicata quando per una stessa droga esistono preparati titolati in principi diversi. Ad esempio per il biancospino (*Crataegus monogyna* Jacq. e *Crataegus oxyacantha* (L.) Jacq.) la Farmacopea Ufficiale [6] prevede un titolo in flavonoidi, calcolati come iperoside, dello 0,7%. I preparati commerciali sono titolati o in flavonoidi totali (dosaggio consigliato corrispondente a 10 mg/die di flavonoidi); o in epicatechine e flavonoidi (dosaggio consigliato corrispondente a 30-170 mg/die di epicatechine e 3,5-20 mg/die di flavonoidi), o in iperoside (dosaggio consigliato corrispondente a 12-15 mg di iperoside), o in procianidine oligomeriche (dosaggio consigliato corrispondente a 45-90 mg/die di procianidine) [7]. Chiaramente una situazione di questo genere rende molto complicato confrontare i risultati degli studi farmacologici e clinici effettuati, che di conseguenza si possono considerare validi solo per il tipo di prodotto esaminato.

Pertanto, dal punto di vista farmacologico i prodotti a base di piante medicinali e loro derivati si potrebbero inquadrare in tre gruppi:

┆ I gruppo che potremmo chiamare farmaci di origine vegetale: essi hanno un'efficacia dimostrata, si conoscono i loro principi attivi, vengono utilizzati a precisi dosaggi, stabiliti in base alle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei principi attivi stessi;

┆ II gruppo che potremmo chiamare fitoterapici: la loro efficacia è in qualche modo dimostrata clinicamente anche se mediante trials non sempre rigorosi; si possono individuare in essi componenti dotati di attività farmacologica (marker farmacologici)

sulla base dei quali i preparati vengono standardizzati. Per questi prodotti è più difficile stabilire un dosaggio ottimale che si potrebbe desumere dagli studi clinici in cui è stata dimostrata un'efficacia. Ovviamente preparati diversi possono avere una composizione e quindi un'attività diversa, per cui è opportuno utilizzare preparati standardizzati;

┆ III gruppo che potremmo chiamare droghe vegetali e loro preparati di impiego tradizionale: la loro efficacia clinica non è stata ancora riconosciuta e non sempre è possibile individuare in essi principi farmacologicamente attivi; tuttavia la loro lunga tradizione d'impiego suggerisce che possono avere degli effetti benefici ed essere abbastanza sicuri, almeno nell'ambito di un corretto impiego. Essi possono quindi risultare utili in disturbi di lieve entità. L'impiego di queste droghe dovrebbe rispecchiare fedelmente l'uso tradizionale per quanto riguarda l'indicazione, il tipo di preparato, la concentrazione specifica, la posologia e la via di somministrazione, in linea con quanto previsto dalla recente Direttiva Comunitaria [8].

È chiaro che man mano che proseguono le indagini e aumentano le evidenze scientifiche sull'efficacia di una determinata droga la stessa può passare dal terzo gruppo al secondo o al primo ed è auspicabile che questo avvenga il più frequentemente possibile.

La maggior parte dei prodotti a base di piante medicinali oggi classificati come integratori rientrano nel secondo e terzo gruppo ma da quanto detto è evidente che non possono essere considerati integratori alimentari anche perché i principi in esse contenuti, da cui dipende la loro attività biologica o farmacologica, non sono normalmente contenuti negli alimenti e di essi non risulta evidente dalla letteratura scientifica il fabbisogno per l'organismo umano.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 18 novembre 2004.

## Bibliografia

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Ed.). *Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. London: McGraw-Hill; 2001.
2. Busse W. The significance of quality for efficacy and safety of herbal medicinal products. *Drug Information J* 2000;34:15-23.
3. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy*. Milan: Springer; 2003.
4. Blumenthal M (Ed.). *The ABC clinical guide to herbs*. Austin, Texas: American Botanical Council; 2003.
5. Miaglia S. Evidenze di efficacia della fitoterapia attraverso le meta-analisi e le revisioni sistematiche. *Piante Medicinali* 2003;2(5):270-8.

6. Ministero della Sanità. *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana*. X Edizione. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato; 1998.
7. Rigelsky J, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59:417-22.
8. Unione Europea. Direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31/3/2004 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* L 136/85, 30 aprile 2004.