



**La fitoterapia clinica in Medicina:
tra conoscenza scientifica e tradizione**

Bergamo 30 Aprile 2022

Applicazione razionale della fitoterapia clinica in Geriatrics

Dott.ssa Melania Cappuccio



La fitoterapia clinica in Geriatria: il razionale

Costrutto:

- complessità,
- fragilità
- cronicità
- Polipatologia
- Polifarmacologia
- Invecchiamento patologico
- Invecchiamento di successo e antiaging
- *Quality life*

Campi di applicazione e complementarietà

- Immunosenescenza: patologie infettive. IVU, ORL e patologie respiratorie
- Depressione e insonnia, cause, gravità e terapia farmacologica in atto
- *Alterazioni alvo: stipsi e diarrea*
- *Astenia ndd e convalescenza*

N.B. Un ausilio terapeutico utile a ridurre la sintomatologia e di aiuto a non aggiungere altri farmaci alla politerapia

Pelargonium sidoides

Fam. Geraniaceae.



Origine



**Coltivazione in
terreni**

crescita spontanea

Coltivazione biologica
controllata



La popolazione locale
partecipa alla
produzione



La raccolta da
crescita
spontanea



Le radici di *Pelargonium sidoides*



A 3 – 4 anni la pianta ha il contenuto ottimale di principi attivi.



Le radici diventano scure con il passare del tempo.

Dalle radici del Pelargonium si ottiene
EPs[®]7630

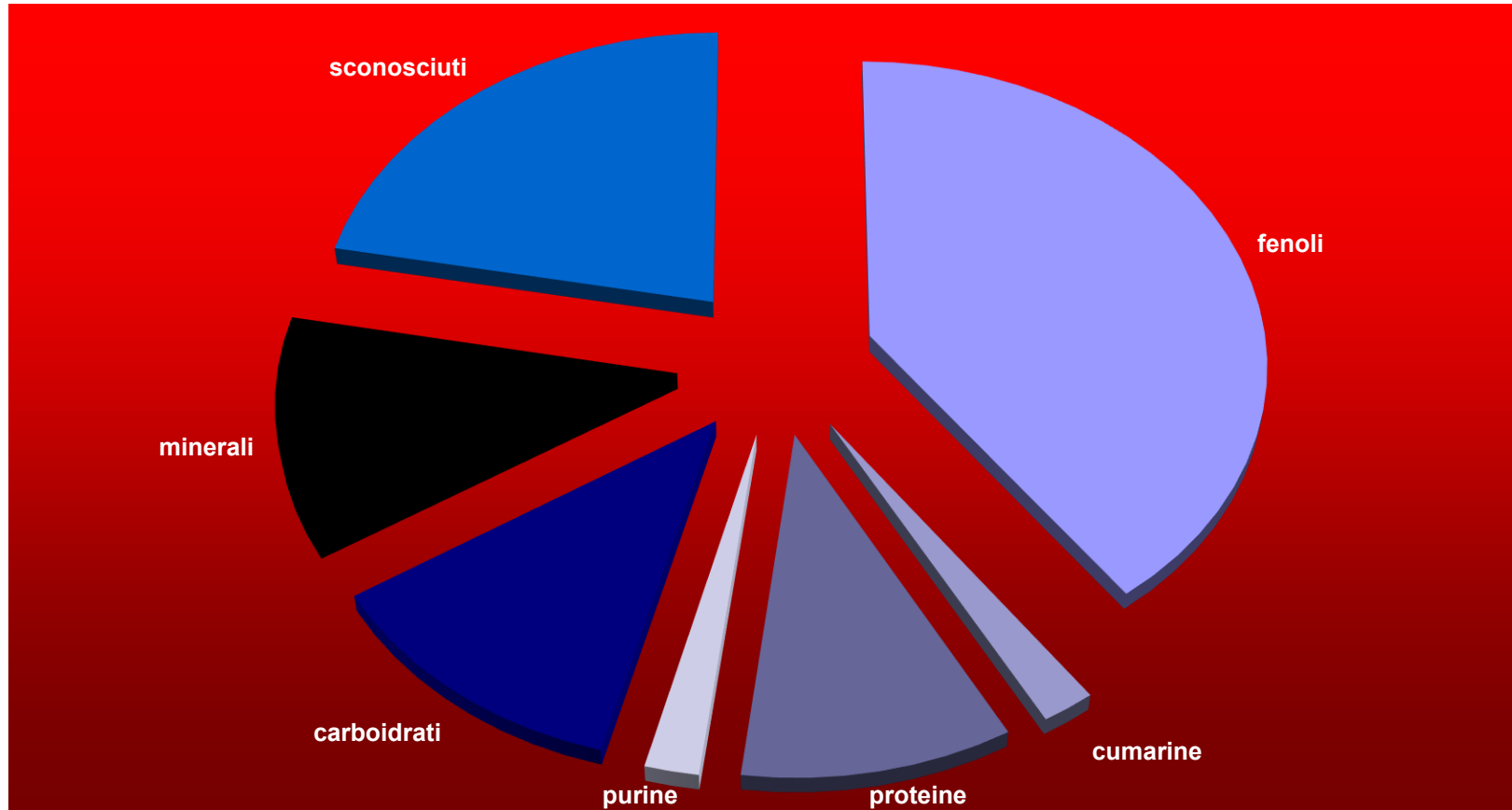
brevetto registrato farmaco vegetale AIC

EPs[®]7630 = Extract Pelargonium sidoides

**EPs[®]7630 è l'estratto
più studiato al mondo
nelle malattie da
raffreddamento**

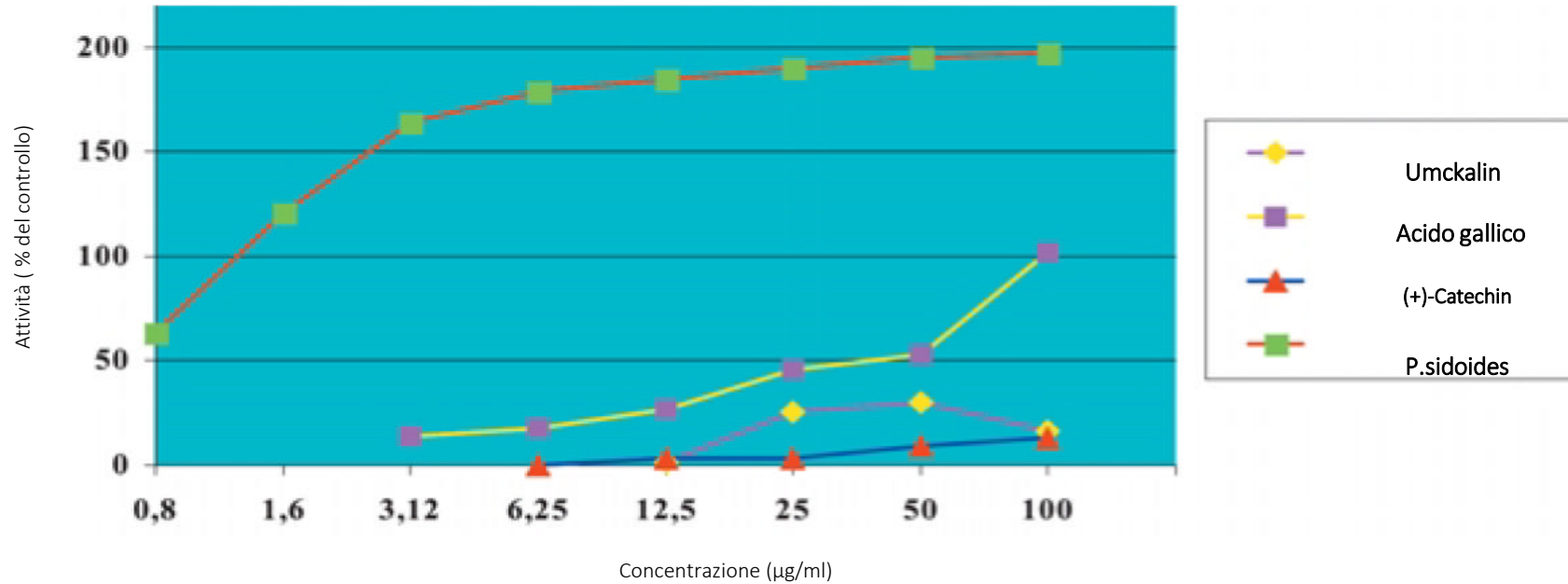


Composizione chimica dell'estratto di *Pelargonium sidoides*



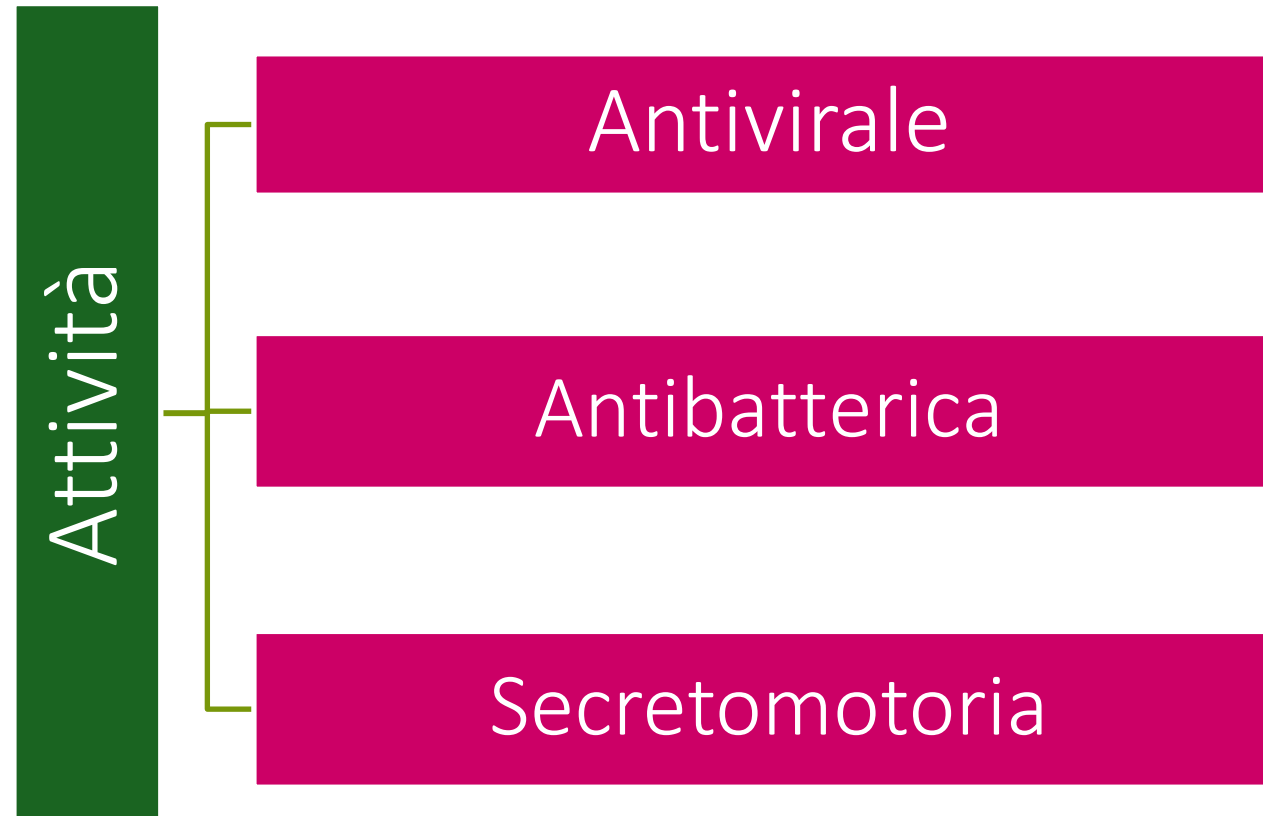
Quale principio attivo è responsabile dell'azione?

Effetto citoprotettivo di vari componenti e dell'estatto di Pelargonium sidoides.

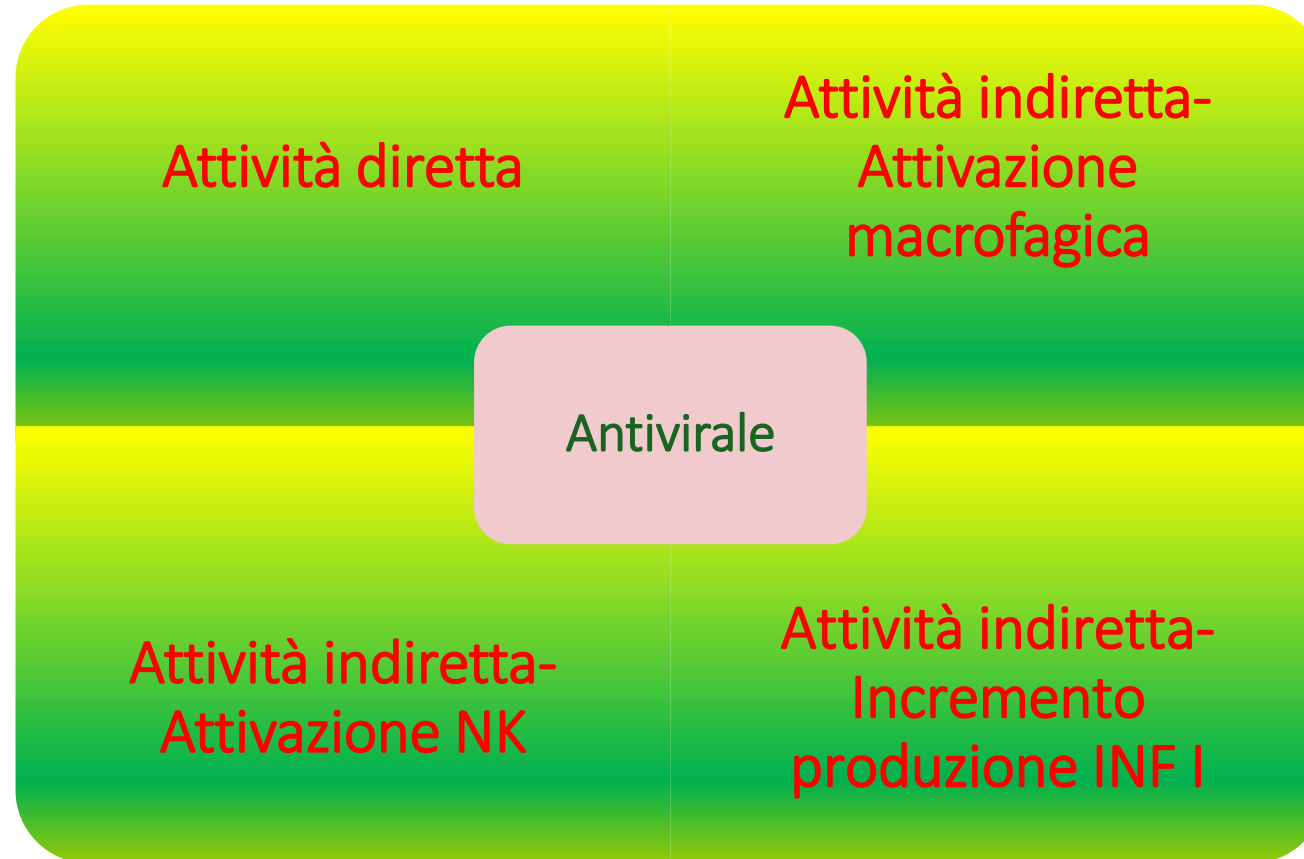


EPs[®]7630

Proprietà farmacologiche di EPs[®]7630



Attività antivirale

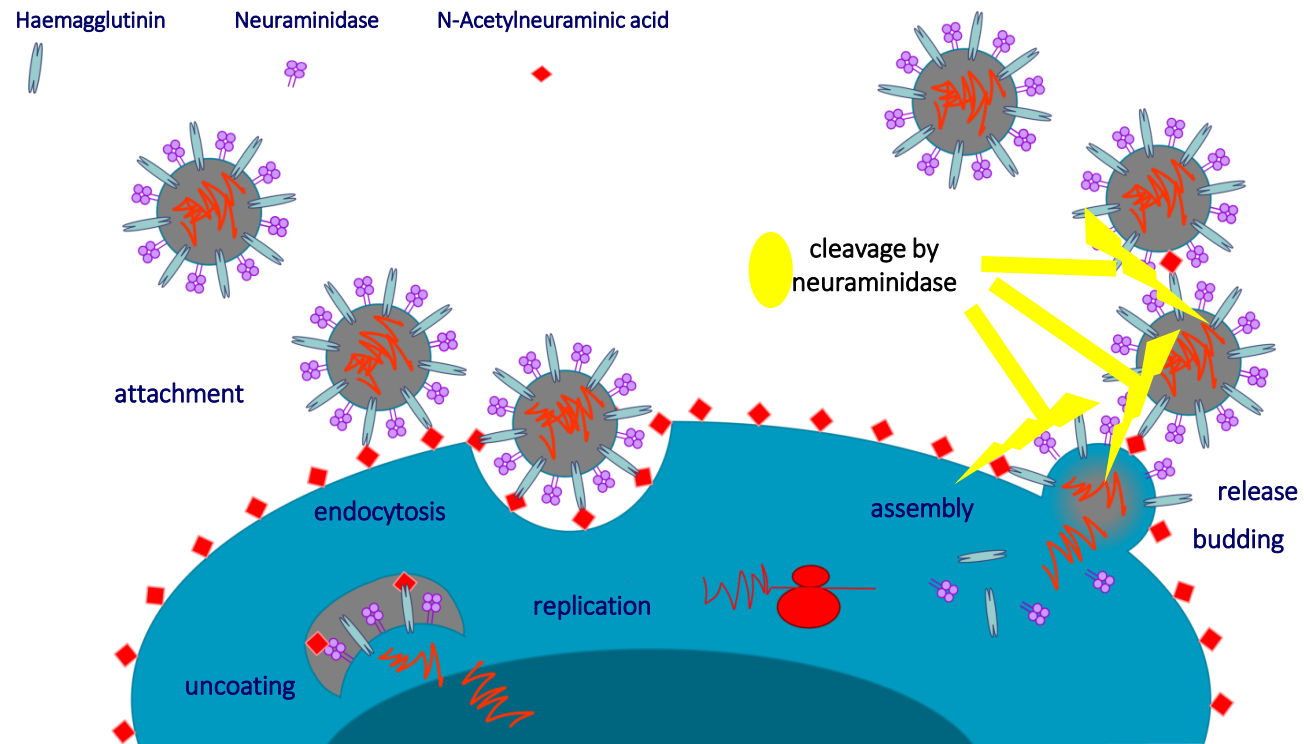


Attività antivirale EPs®7630: sintesi

- 1. nella fase precoce di infezione virale: interferendo con la emoagglutinina, impedisce l'ancoraggio del virus alla superficie cellulare**
- 2. quando la cellula è infettata: agisce sulla neuraminidasi, impedendo la fuoriuscita dei virioni replicati, e la diffusione dell'infezione**
- 3. Sulla cellula infettata agisce come immunomodulante, potenziando tutti i sistemi di difesa cellulari**

Attività antivirale diretta

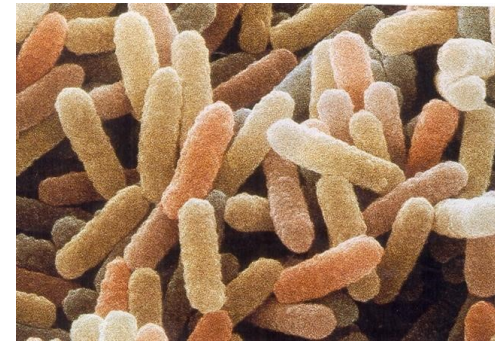
EPs[®]7630 manifesta una attività antivirale nei confronti del virus dell'influenza sia in vitro che in vivo



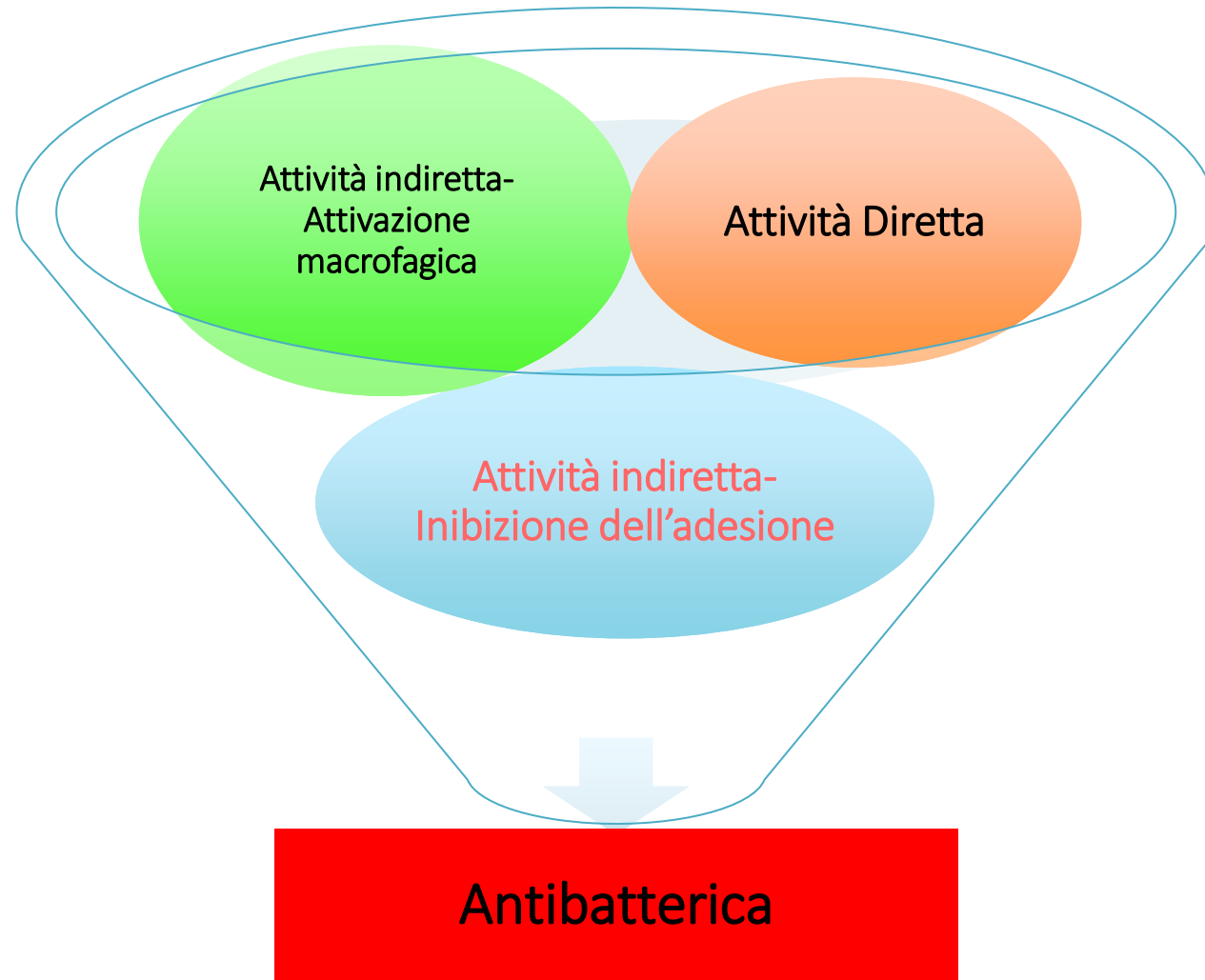
Progressione dell'infezione



Se l'infezione virale non viene controllata dall'organismo si può verificare un calo delle difese immunitarie con possibile conseguente sovrainfezione batterica.



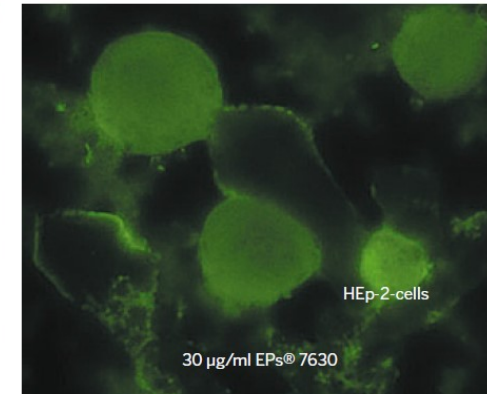
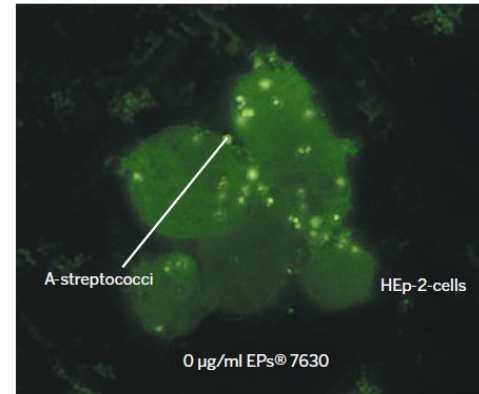
Attività antibatterica



Attività antibatterica

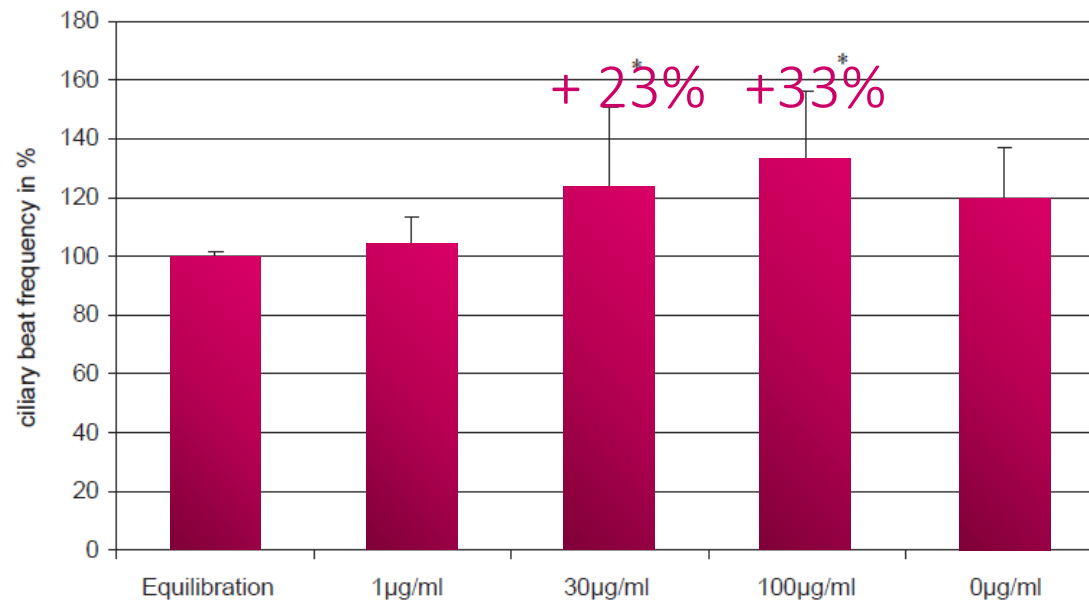
Azione anti-adesiva delle proantocianidine del fitocomplesso che riducono l'adesione batterica alle cellule epiteliali respiratorie

Batteriostatico su diversi ceppi batterici e presenta MIC interessanti su ceppi di patogeni meticillino-resistenti



Attività secretomotoria

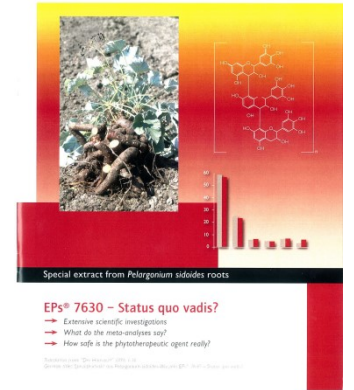
Aumento della **frequenza di battito** delle cellule ciliate
effetto simil-espettorante



Conclusioni: quando usare EPs ® 7630



E' la pianta medicinale più studiata al
mondo nelle malattie da
raffreddamento



CIRCA 30 STUDI CLINICI SU
EPs[®] 7630

Gli studi hanno interessato più di **10.000**
pazienti

dei quali **4.000** bambini

EPs[®]7630: alcuni studi

EVIDENZE CLINICHE

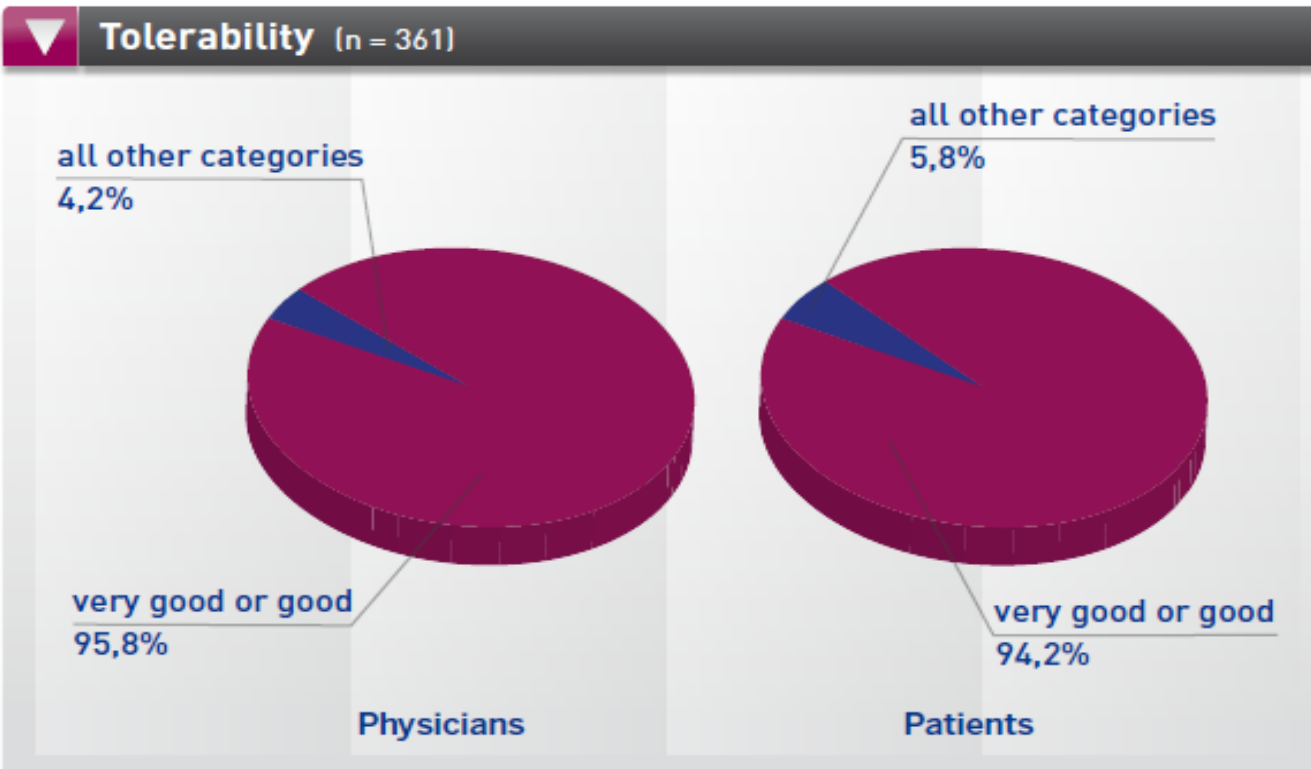
- 15 studi sulla bronchite acuta, di cui 9 in età pediatrica
- 2 studi sul Common cold
- 1 studio su bambini asmatici
- 2 studi sulla BPCO
- 4 studi sulla rinosinusite
- 4 studi sulla tonsillofaringite non streptococcica, di cui 3 in età pediatrica
- 1 studio sulle rinofaringiti acute
- 1 studio sulla tosse, su modello animale

STUDI IN VITRO

- Inibizione di HIV
- Inibizione di Herpes virus
- Inibizione di Helicobacter pylori
- Inibizione di Rhinovirus

Sinusite

Schapowal 2007



**Tollerabilità del
trattamento “buona” o
“molto buona”:**

- **medici: 95.8%**
- **pazienti: 94.2%**

Sinusite

Schapowal 2007

Conclusioni

- **EPs®7630: efficace nel trattamento della rinosinuste acuta e dell'esacerbazione della rinosinusite cronico-recidivante, anche nei bambini**
- **La tollerabilità: buona o molto buona da oltre il 94% sia dei pazienti che dei medici**
- **Il profilo rischio-beneficio della terapia può essere considerato molto buono.**

Questo rende EPs®7630 un'alternativa promettente in quei casi in cui il trattamento con antibiotici non è obbligatorio

ORIGINAL RESEARCH

EFFICACY OF EXTRACT OF *PELARGONIUM SIDOIDES* IN CHILDREN WITH ACUTE NON-GROUP A BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCUS TONSILLOPHARYNGITIS: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Viatcheslav V. Bereznoy, MD, David S Riley, MD, Gernot Wassmer, PhD, Marianne Heger, MD

ANGINA TONSILLARIS

FORSCHUNG



EPs 7630 bei Erwachsenen und Kindern mit Angina tonsillaris

V.V. Bereznoj¹, M. Heger² (†), L.J. Iljenko³, F.A. Tischko⁴

Special offprint from: Schulz V, Rietbrock N, Roots I, Loew D, editors. Phytopharmaka VII. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002.

**Non-streptococcal tonsillo-pharyngitis in children:
Efficacy of an extract from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)
compared to placebo**

Title of the original publication:

“Nicht-streptokokkenbedingte Tonsillopharyngitis bei Kindern: Wirksamkeit eines Extraktes aus *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) im Vergleich zu Placebo”

M. Heger, V.V. Bereznoy

Antiviral and Immunomodulatory Effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root Extract EPs[®] 7630 in SARS-CoV-2-Infected Human Lung Cells

Jan Papias^{1,2}, Jackson Emanuel^{1,2}, Nicolas Heinemann^{1,2}, Žarko Kulić³, Simon Schroeder^{1,2}, Beate Tenner¹, Martin D. Lehner³, Georg Seifert^{4,5†} and Marcel A. Müller^{1,2,6*†}

¹Institute of Virology, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ²German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Charité, Berlin, Germany, ³Preclinical R & D, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany, ⁴Department of Paediatric Oncology/Haematology, Otto-Heubner Centre for Paediatric and Adolescent Medicine (OHC), Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany, ⁵Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁶Martsinovskiy Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector Borne Diseases, Sechenov University, Moscow, Russia

Antiviral and Immunomodulatory Effects of *Pelargonium sidoides* DC. Root Extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-Infected Human Lung Cells

Le opzioni di trattamento per COVID-19 sono attualmente limitate. I farmaci che riducono sia la carica virale che le risposte infiammatorie indotte da SARS-CoV-2 sarebbero candidati ideali per le terapie COVID-19. Precedenti studi in vitro e clinici suggeriscono che *Pelargonium sidoides* DC. l'estratto di radice EPs 7630 ha proprietà antivirali e immunomodulatorie, limitando la gravità dei sintomi e la durata della malattia delle infezioni con diversi virus delle vie respiratorie superiori. Qui abbiamo valutato se gli EP 7630 influenzano la propagazione di SARS-CoV-2 e la risposta immunitaria innata nella linea cellulare polmonare umana Calu-3. In confronto diretto ad altri CoV altamente patogeni (SARS-CoV, MERS-CoV), la crescita di SARS-CoV-2 è stata inibita in modo più efficiente a una concentrazione non tossica con un IC50 di 1,61 µg/ml. In particolare, la fase di ingresso cellulare di SARS-CoV-2 è stata significativamente ridotta dal pretrattamento di EPs 7630 (10–100 µg/ml) come mostrato da particelle di pseudovirus portatori di proteine spike e SARS-CoV-2 infettivo. Utilizzando l'ultrafiltrazione sequenziale, gli EP 7630 sono stati separati in frazioni contenenti prodelfinidine di diversi gradi di oligomerizzazione o costituenti di piccole molecole come benzopirani e derivati delle purine. Le prodelfinidine con un basso grado di oligomerizzazione e costituenti di piccole molecole erano più efficienti nell'inibire l'ingresso di SARS-CoV-2 già a 10 µg/ml e avevano effetti comparabili sulla regolazione del gene immunitario come EP 7630. Downregulation di più geni pro-infiammatori (CCL5, IL6, IL1B) è stato accompagnato da sovraregolazione di TNFAIP3 anti-infiammatorio a 48 ore dopo l'infezione. Ad alte concentrazioni (100 µg/ml) le prodelfinidine moderatamente oligomerizzate hanno ridotto la propagazione di SARS-CoV-2 in modo più efficiente e hanno mostrato una pronunciata modulazione del gene immunitario. La valutazione della secrezione di citochine nelle cellule Calu-3 trattate con EP 7630 e coinfezionate da SARS-CoV-2 ha mostrato che le citochine pro-infiammatorie IL-1β e IL-6 erano elevate mentre più altre citochine associate a COVID-19 (IL-8, IL-13, TNF-α), chemochine (CXCL9, CXCL10) e fattori di crescita (PDGF, VEGF-A, CD40L) sono stati significativamente ridotti dagli EP 7630. Inibizione dell'ingresso di SARS-CoV-2 e funzioni immunomodulatorie differenziali degli EP 7630 contro SARS-CoV-2 incoraggiano ulteriori studi in vivo.

Bibliography Review

Farmaci e integratori botanici che influenzano la risposta immunitaria al tempo del COVID-19: implicazioni per la ricerca e la pratica clinica

Oxys publishing 2021

Thomas Brendler,1,2 Ahmed Al-Harrasi,3 Rudolf Bauer,4 Stefan Gafner,5 Mary L. Hardy,6 Michael Heinrich,7,8 Hossein Hosseinzadeh,9,10 Angelo A. Izzo,11 Martin Michaelis,12 Marjan Nassiri-Asl,13,14 Alexander Panossian,15,16 Solomon P. Wasser,17 Elizabeth M. Williamson,18 Phytotherapy Research. 2020;1–19

FONTI:

- **Botanical drugs and supplements affecting the immune response in the time of COVID-19: Implications for research and clinical practice**

T Brendler, A Al-Harrasi, R Bauer, S Gafner, M L. Hardy, M Heinrich, H Hosseinzadeh, A A. Izzo, M Michaelis, M Nassiri-Asl, A Panossian, S P. Wasser, E M. Williamson

Phytotherapy Research. 2020;1–19

- **Cautions and Opportunities for Botanicals in COVID-19 Patients: A Comment on the Position of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety**

F Firenzuoli, M Antonelli, D Donelli, GF Gensini, V Maggini

The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2020; Volume 26(10):1–3

- **COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?**

D Silveira, JM Prieto-Garcia, F Boylan, O Estrada, YM Fonseca-Bazzo, CM Jamal, PO Magalhães, EO Pereira, M Tomczyk, M Heinrich

Frontiers in Pharmacology. 2020 Sep 23;11: art.581840

Sicurezza

- I preparati di *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo) sono generalmente considerati sicuri, sebbene possano verificarsi disturbi gastrointestinali (mal di stomaco, bruciore di stomaco, nausea o diarrea) senza particolari preoccupazioni sulle possibili interazioni farmacologiche (Edwards et al., 2015).

Conclusioni

- *Pelargonium sidoides* (Umckaloabo) può essere utile nel sollievo sintomatico dei sintomi respiratori esercitando un effetto lenitivo sulle vie respiratorie. Un numero relativamente elevato di studi clinici e una serie di meta-analisi forniscono prove che i preparati Umckaloabo siano efficaci sia nel trattamento (riducendo i sintomi e la durata) che nella prevenzione del raffreddore comune.
- Il *Pelargonium sidoides* risulta quindi essere tra i candidati promettenti nell'aiutare a mitigare i disagi nella prima fase della malattia, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche scientifiche per poterlo integrare pienamente nella pratica clinica.

Conclusioni

- L'estratto di *Pelargonium Sidooides* EPs® 7630, ricco in polifenoli, è capace di interferire con la replicazione virale di numerosi virus respiratori, responsabili di riniti, rinosinusiti e sindromi influenzali e di ridurre in vivo la componente infiammatoria e la sintomatologia correlata.
- E' ricco il panorama di clinical trials disponibili, metodologicamente rigorosi, sottoposti anche a revisioni sistematiche della letteratura che confermano la sua efficacia clinica.

Conclusioni

- In letteratura vengono riportati sempre più farmaci botanici e integratori come fonti di potenziali agenti terapeutici per lo sviluppo di farmaci SARS-CoV-2. Gli adattogeni mitigano gli effetti negativi dello stress fisico e psicologico e migliorano la funzione immunitaria, fornendo potenziali benefici reali. I *botanicals* ad azione immunomodulatoria hanno dimostrato proprietà migliorative sui parametri di risposta immunitaria, senza evidenziare rischio di sovra stimolazione.
- Considerando l'eccellente profilo di sicurezza di EPs®7630 e i promettenti effetti antivirali, sono necessarie ulteriori indagini cliniche per valutare i suoi potenziali effetti contro SARS-CoV-2 (Kamin, et al., 2018; Schapowal et al., 2019). I dati, attualmente, non permettono una raccomandazione attiva, ma l'insieme delle prove suggerisce una buona sicurezza d'uso da parte dei pazienti, sempre considerando una dovuta cautela.

PELARGONIUM SIDOIDES EPs®7630

Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti
- Tendenza al sanguinamento
- Assunzione di farmaci che inibiscono la coagulazione
- Insufficienza epatica e renale gravi
- Gravidanza e allattamento
- Bambini sotto i 12 anni di età (**gocce, compresse**)

Effetti sulla guida e sull'uso dei macchinari: non sono stati effettuati studi.

Fitoterapia Clinica in Geriatria

- La fitoterapia può essere funzionale alle specificità della popolazione geriatrica
- Utilizzo in associazione agli antipiretici per controllare le infezioni virali e prevenire le sovra infezioni batterica
- Permette di evitare l'uso di antibiotici, nelle forme meno gravi, e si può usare in associazione per i pazienti molto compromessi o per invasione virale particolarmente importante che apre la strada ad una compromissione batterica più probabile.
- La presenza di sostanze cumariniche, anche se in basse dosi, appare di aiuto nel contesto odierno, con le attuali virosi.
- Interessante è poi l'associazione con altre sostanze immunomodulanti, ma anche antinfiammatorie (FANS e cortisonici) e antipiretici

Utilità del Pelargonium Sidoides in Geriatria

- Farmaco molto maneggevole e con buona tollerabilità.
- Da non usarsi se già presenza di terapie anticoagulanti (warfarin), unica vera controindicazione.
- Riduce il periodo sintomatico caratterizzato da febbre, interessamento bronchiale con tosse.
- Ottima l'associazione con mucolitici ed espettoranti, con antipiretici sia tradizionali che complementari
- Personalizzazione della terapia
- In associazione con ATB per migliorarne l'efficacia per un effetto sinergico, quando la compromissione funzionale lo impone
- Riduce la antibioticoresistenza



MANSBLOD, A. *HYPERICUM PERFORATUM* L.
B. *HYPERICUM MACULATUM* CR.

International Clinical Psychopharmacology

An International Journal for Collaboration between Research and Clinical Practice

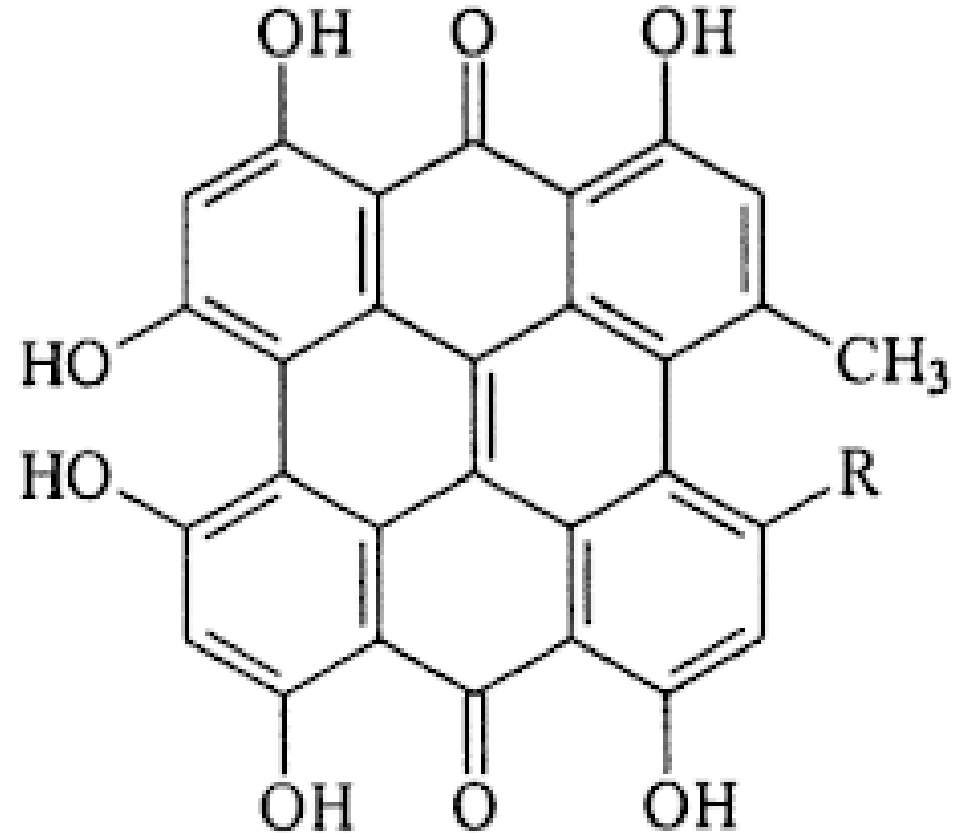
Better tolerability of St. John's wort extract WS 5570 compared to treatment with SSRIs: a reanalysis of data from controlled clinical trials in acute major depression

Siegfried Kasper, Markus Gastpar, Hans-Juergen Möller, Walter E. Müller, Hans-Peter Volz, Angelika Dienel and Meinhard Kieser

IPERICINA

Azione antidepressiva

- Inibisce MAO (disattivazione dei neurotrasmettitori)
- Arresto del reuptake della serotonina
- Inibisce il reuptake COMT enzima catecol-O- metiltransferasi (stesso effetto precedente)
- ↑ secrezione notturna Melatonina
- Effetto diuretico e antidiarroico
- **Induttore multi isoenzimi del citocromo P450 (inclusi CY2C9, CYP2D6, CYP3A4)**
- → **interazione farmacologica**



Non solo....

- Possibile azione antitumorale: attività anti-angiogenica, attraverso inibizione della NFkB- Nuclear Factor kappa B (fattore di trascrizione, è l'interruttore principale dei circuiti infiammatori e della angiogenesi infiammatoria)
- Possibile ruolo nella prevenzione della Demenza Alzheimer: tramite processi di polimerizzazione dei peptidi beta-amiloidi. Tramite interazioni intermolecolari aromatico-idrofobiche si associa ai precursori delle fibrille mature, inibendo il loro sviluppo.

[Neurobiological effects of Hyperforin and its potential in Alzheimer's disease therapy](#)

[Effects of hypericin on the structure and aggregation properties of \$\beta\$ -amyloid peptides](#)

> Hippocampus. 2013 Jan;23(1):40-52. doi: 10.1002/hipo.22052. Epub 2012 Jul 20.

Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca(2+)-permeable TRPC6 channels

Kristina Leuner ¹, Wei Li, Michelle D Amaral, Stephanie Rudolph, Gaston Calfa, Anita M Schuwald, Christian Harteneck, Takafumi Inoue, Lucas Pozzo-Miller

Affiliations + expand

PMID: 22815087 PMCID: PMC3538039 DOI: 10.1002/hipo.22052

Free PMC article

IPERFORINA e BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) Fattore Neurotrofico Cerebrale

- Supporta la sopravvivenza dei neuroni esistenti
- Incoraggia la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi attraverso la neurogenesi
- Contribuisce positivamente al processo mnesico, all'apprendimento e al pensiero
- Ha una attività antidepressiva

Review > Curr Med Chem. 2010;17(5):391-406. doi: 10.2174/092986710790226156.

Neurobiological effects of Hyperforin and its potential in Alzheimer's disease therapy

T N Griffith ¹, L Varela-Nallar, M C Dinamarca, N C Inestrosa

Affiliations + expand

PMID: 20015041 DOI: 10.2174/092986710790226156

Neurobiological Effects of Hyperforin and its Potential in Alzheimer's Disease Therapy

L'erba di San Giovanni (SJW) è stata utilizzata in medicina per oltre 5.000 anni. Relativamente di recente, uno dei suoi derivati del floriglucunolo, l'iperforina, è emerso come composto di interesse. L'iperforina ha attirato l'attenzione per la prima volta come costituente di SJW responsabile dei suoi effetti antidepressivi. Da allora, sono stati descritti molti dei suoi effetti neurobiologici, tra cui l'inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori, la capacità di aumentare i livelli intracellulari di sodio e calcio, l'attivazione del potenziale recettore transitorio canonico 6 (TRPC6), acido N-metil-D-aspartico (NMDA) antagonismo recettoriale e proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Fino a poco tempo, le sue azioni farmacologiche al di fuori della depressione non erano state studiate. Tuttavia, è stato dimostrato che l'iperforina ha proprietà di *potenziamento cognitivo e di facilitazione della memoria*. È importante sottolineare che ha dimostrato di avere effetti neuroprotettivi contro la neuropatologia del morbo di Alzheimer (AD), inclusa la capacità di *disassemblare gli aggregati di amiloide- β ($A\beta$) in vitro, diminuire l'astrogliosi e l'attivazione della microglia*, nonché migliorare la memoria spaziale in vivo. Questa recensione esaminerà alcuni dei primi studi che coinvolgono l'iperforina e i suoi effetti nel sistema nervoso centrale (SNC), con un'enfasi sul suo potenziale utilizzo nella terapia dell'AD. Con ulteriori indagini, *l'iperforina* potrebbe emergere come un *probabile candidato terapeutico nel trattamento di questa malattia*.

Hyperforin modulates dendritic spine morphology in hippocampal pyramidal neurons by activating Ca²⁺-permeable TRPC6 channels

L'estratto standardizzato della pianta di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) è comunemente usato per trattare la depressione da lieve a moderata. Il suo costituente attivo è l'iperforina, un derivato del floroglucinolo che riduce la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina aumentando la concentrazione intracellulare di Na⁺ attraverso l'attivazione dei canali cationici TRPC6 non selettivi. I canali TRPC6 sono anche permeabili al Ca²⁺, con conseguente aumento del Ca²⁺ intracellulare. Infatti, l'iperforina attiva le correnti mediate da TRPC6 e i transitori Ca²⁺ nelle cellule PC12 di ratto, che inducono la loro differenziazione, imitando l'effetto neurotrofico del fattore di crescita nervoso. Qui, mostriamo che l'iperforina modula la morfologia della colonna vertebrale dendritica nei neuroni piramidali CA1 e CA3 delle colture di fette dell'ippocampo attraverso l'attivazione dei canali TRPC6. L'iperforina ha anche evocato transitori Ca²⁺ intracellulari e correnti interne depolarizzanti sensibili al bloccante dei canali TRPC La³⁺, *somigliando così alle azioni del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF)* nei neuroni piramidali dell'ippocampo. Questi risultati suggeriscono che le azioni antidepressive dell'erba di San Giovanni sono mediate da un meccanismo simile a quello attivato dal BDNF.

[Cellular and molecular effects of the antidepressant hyperforin on brain cells: Review of the literature].

Bouron A, Lorrain E.

Encephale. 2014 Apr;40(2):108-13. doi: 10.1016/j.encep.2013.03.004. Epub 2013 Jun 29.

PMID: 23816060 Review. French.

Hyperforin prevents beta-amyloid neurotoxicity and spatial memory impairments by disaggregation of Alzheimer's amyloid-beta-deposits.

Dinamarca MC, Cerpa W, Garrido J, Hancke JL, Inestrosa NC.

Mol Psychiatry. 2006 Nov;11(11):1032-48. doi: 10.1038/sj.mp.4001866. Epub 2006 Jul 25.

PMID: 16880827

Reduced Alzheimer's disease pathology by St. John's Wort treatment is independent of hyperforin and facilitated by ABCC1 and microglia activation in mice.

Hofrichter J, Krohn M, Schumacher T, Lange C, Feistel B, Walbroel B, Heinze HJ, Crockett S, Sharbel TF, Pahnke J.

Curr Alzheimer Res. 2013 Dec;10(10):1057-69. doi: 10.2174/15672050113106660171.

PMID: 24156265 **Free PMC article.**

Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort.

Zanoli P.

CNS Drug Rev. 2004 Fall;10(3):203-18. doi: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00022.x.

PMID: 15492771 **Free PMC article.** Review.

NMDA receptor-antagonistic properties of hyperforin, a constituent of St. John's Wort.

Kumar V, Mdzinarishvili A, Kiewert C, Abbruscato T, Bickel U, van der Schyf CJ, Klein J.

J Pharmacol Sci. 2006 Sep;102(1):47-54. doi: 10.1254/jphs.fp0060378. Epub 2006 Aug 26.

PMID: 16936454

Opportunities in Novel Psychotropic Drug Design from Natural Compounds.

Tang SW, Tang WH.

Int J Neuropsychopharmacol. 2019 Sep 1;22(9):601-607. doi: 10.1093/ijnp/pyz042.

PMID: 31353393 **Free PMC article.** Review.

Derivatives of Piperazines as Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease.

Popugaeva E, Chernyuk D, Zhang H, Postnikova TY, Pats K, Fedorova E, Poroikov V, Zaitsev AV, Bezprozvanny I.

Mol Pharmacol. 2019 Apr;95(4):337-348. doi: 10.1124/mol.118.114348. Epub 2019 Jan 29.

PMID: 30696719 **Free PMC article.**

The acute effect of Hypericum perforatum on short-term memory in healthy adults.

Yechiam E, Ben-Eliezer D, Ashby NJS, Bar-Shaked M.

Psychopharmacology (Berl). 2019 Feb;236(2):613-623. doi: 10.1007/s00213-018-5088-0. Epub 2018 Oct 31.

PMID: 30382352 **Clinical Trial.**

Reduced TRPC6 mRNA levels in the blood cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

Lu R, Wang J, Tao R, Wang J, Zhu T, Guo W, Sun Y, Li H, Gao Y, Zhang W, Fowler CJ, Li Q, Chen S, Wu Z, Masters CL, Zhong C, Jing N, Wang Y, Wang Y.

Mol Psychiatry. 2018 Mar;23(3):767-776. doi: 10.1038/mp.2017.136. Epub 2017 Jul 11.

PMID: 28696436

Indicazioni e Terapia consigliata

- Depressione lieve-moderata con risultati sovrapponibili ai antidepressivi tradizionali
- Fasi iniziali o di esordio,
- E.S. di H.P. al dosaggio di 300 mg x 2-3 volte al dì, efficacia visibile dopo 14-21 giorni.
- Attenzione alla terapia preesistente, alle eventuali patologie/sintomi che potrebbero beneficiare di un suo uso.
- *Privo degli effetti avversi dei antidepressivi di sintesi*

Insonnia e Ansia - Fitoterapia e Benzodiazepine

- Disturbo molto frequente in geriatria e non solo (anamnesi..)
- BDZ (ansiolitiche e ipnoinducenti)utilizzate, abusate e creano dipendenza psichica e fisica (usate of label?...)
- Indicazioni terapeutiche: periodi brevi (2-4 settimane..), uso continuo **non raccomandato**
- Sintomi da dipendenza fisica: tensione, ansia notevole, irrequietezza, confusione, irritabilità, disforia, cefalea, dolori muscolari, nausea, diarrea, perdita dell'appetito.
- Sospensione: effetto rebound, disturbi del sonno, ansia e irrequietezza. La gravità del quadro dipende dalle dosi e dal lngo periodo di somministrazione.

Fitoterapia

- Disturbi iniziali e minori del sonno e dell'ansia, disturbi dovuti allo sospensione o allo switching farmacologico
- Valeriana, Melissa, Passiflora, Biancospino, Escoltzia Californica
- Preparazioni farmacologiche: E.S. T.M. (cp, gtt,)
- Hanno caratteristiche e meccanismo di azione diversi. (Es. Escholtzia C. utile nella difficoltà nell'addormentamento ma non nei risvegli notturni- migliora la qualità del sonno, utile se presenti crampi notturni per azione spasmolitica)
- Meglio preparazioni titolate e registrate

Valeriana Officinalis

- Specie
Oltre alla officinalis, esistono anche altre specie di Valeriana (edulis, japonica, indica) caratterizzate da un elevato contenuto di valeprotrati (fino allo 0,8%), mentre la Valeriana jatamansi (India e Cina) ne è priva.
- DROGA: Radice e rizoma (essiccati)
- PREPARAZIONI
La forma più indicata è rappresentata dall'estratto secco idroalcolico (titolato in acido valerico allo 0,4-0,8%)

COMPOSIZIONE CHIMICA

Olio essenziale (0,3-0,7%) contenente

- 1) Monoterpeni: tra cui borneolo (isovalerianato di bornile) 2) Sesquiterpeni: acido valerenico, valerenale, valeranone.
- Flavonoidi (6-Metilapigenina, esperidina, linarina)
Valepotriati 0,5-2% (miscele di iridoidi, tra cui valtrato e diidrovaltrato)
Derivati dell'ac. Caffeico (ac. Fenolici)
- Tannini
Lignani (fitoestrogeni)

ATTIVITÀ FARMACOLOGICA

- La droga ha proprietà:
- Ansiolitiche, sedative e ipnoinducenti, miorilassanti ed anticonvulsivanti
- NB: Gli usi tradizionali della Valeriana sono molteplici (emicrania, ansia, vertigini, problemi mestruali, menopausa)
- Usi approvati:
 - 1) ANSIOLITICO-SEDATIVA: trattamento della tensione nervosa
 - 2) IPNOINDUCENTE: trattamento insonnia non organica.
- La sua azione viene potenziata dall'associazione con Melissa, Passiflora, melatonina.

Efficacia terapeutica

- Gli studi preclinici (modelli animali) e clinici indicano che l'azione ipnoinducente della Valeriana ha un effetto benefico sia sulla durata che sulla qualità del sonno, riducendo la latenza del sonno e la frequenza dei risvegli, attraverso un'azione GABA-mediata.
- L'efficacia della Valeriana non può essere attribuita con certezza a ciascun componente ma è piuttosto dovuta al fitocomplesso, i cui componenti agiscono in maniera sinergica.

MECCANISMO D'AZIONE

- L'ipotesi principale dell'azione della droga si riferisce ad un potenziamento della trasmissione GABAergica, come conseguenza della.
 - 1) facilitazione del rilascio del GABA
 - 2) inibizione del suo reuptake e della sua degradazione
- in accordo con quanto si evince da studi in vitro condotti in sinaptoneurosomi corticali (Santos et al., 1994)
- 3) modulazione allosterica positiva del complesso recettoriale GABA
- Attraverso le quali la Valeriana esplica sia le azioni ansiolitiche, sedative e ipnoinducenti.

STUDIO: Azioni dell'ac. valerianico e del valeranololo sul GABA_A

Benke at al., 2009

Neuropharmacology 56 (2009) 174–181



Contents lists available at ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm

GABA_A receptors as *in vivo* substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts

Dietmar Benke^a, Andrea Barberis^{a,1}, Sascha Kopp^b, Karl-Heinz Altmann^b,
Monika Schubiger^a, Kaspar E. Vogt^{a,2}, Uwe Rudolph^{a,*}, Hanns Möhler^{a,b,c}

^aInstitute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland

^bInstitute of Pharmaceutical Sciences, Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Wolfgang-Pauli-Strasse 10, CH-8093 Zürich, Switzerland

^cCollegium Helveticum, Zurich, Switzerland

Gli autori studiano le azioni esercitate dall'ac. Valerianico e dal valeranololo sul Binding di recettori ricombinanti GABA_A.



DOSAGGIO E SINERGISMO DI AZIONE

- Estratto secco cp da 160 mg 1-2 cp la sera per favorire il rilassamento e indurre il sonno, gocce
- Spesso in associazione con altri fitoterapici, per facilitare il sinergismo di azione:
 - Melissa
 - Passiflora
 - Biancospino

Take home messages

- La fitoterapia può essere un ausilio terapeutico utile a ridurre la sintomatologia, per facilitare il processo di guarigione e di aiuto a non aggiungere ulteriori farmaci alla politerapia in atto (es. ATB associazioni di ATB)
- Il Pelargonium Sidoides è utilizzato nelle patologie respiratorie come antivirale e antibatterico all'inizio del quadro clinico e anche in associazione con gli antibiotici
- La fitoterapia trova indicazione nell'ansia lieve moderata e nell'insonnia di esordio, inoltre quando si vuole fare uno svezzamento dalle BDZ utilizzate da molto tempo
- l'E.S. di Hypericum perforatum trova indicazione nelle depressioni lievi-moderate e da valutare l'azione sui meccanismi neuroregolatori del BDNF e di prevenzione dello sviluppo neurofibrillare nel MCI.



La natura è sempre stata in aiuto della specie umana per la cura delle malattie, dal Papavero dell'Oppio al Pelargonium Sidoides.

La conoscenza della fitoterapia è ancora agli albori, ma certamente la natura ci offre molte possibilità terapeutiche ancora tutte da esplorare.

Possa il nostro *desiderio di curare* essere la stella polare che ci permetterà di acquisire la conoscenza necessaria per avere strumenti terapeutici sempre più affinati e precisi. E la nostra mente sempre più *libera da pregiudizi* per esplorare la fitoterapia.

Ricordando che la medicina occidentale, farmacologica e attuale affonda le sue radici nella fitoterapia antica....

Grazie per la cortese attenzione

