

Estratto standardizzato di arpagofito*

Formulazione a rilascio programmato per il trattamento dell'artrosi (anca, rachide e ginocchio)



Parole chiave

Artrosi
Harpagophytum procumbens
Cartilagine
Studi clinici

Francesco Di Piero

Direttore Scientifico Velleja Research, Pontenure (PC)
e-mail: f.dipiero@vellejaresearch.com

Giuliana Rapacioli

Segretario Comitato Scientifico, AIOR, Piacenza

INTRODUZIONE

Osteoartrite

L'osteoartrite, meglio conosciuta come artrosi, corrisponde ad un'alterazione degenerativa cronica della cartilagine articolare (1). Quest'ultima è di materiale duro, elastico, che ricopre le estremità delle ossa lunghe, con funzione di riduzione degli attriti, di aumento della capacità di assorbire gli impatti e di miglioramento della funzionalità complessiva dell'articolazione. In termini anatomici, l'osteoartrite interessa prevalentemente il ginocchio, l'anca, il rachide e, in misura minore, le articolazioni delle mani e dei piedi (2).

Quando l'osteoartrite colpisce un'articolazione, il fenomeno sembra avanzare per stadi consequenziali. A causa di una lesione acuta (lussazione, frattura, distorsione, contusione), o cronica (microtraumi ripetuti, disallineamento articolare) o apparentemente non rilevabile, la cartilagine viene a perdere la sua caratteristica levigatezza superficiale, usurandosi e diventando ruvida. Il danno sembra essere causato dalle cellule stesse che la compongono, i condrociti che, lesionandosi, rilasciano degli enzimi in grado di minare l'integrità cartilaginea (3). Si staccano così piccoli frammenti di cartilagine, veri e propri detriti che, movimento dopo movimento, contribuiscono ad accentuare il danno articolare. Sui bordi delle due estremità ossee che partecipano all'articolazione, compaiono delle protrusioni, chiamate osteofiti, che rappresentano un segno caratteristico dell'osteoartrite.

Pur rappresentando un meccanismo di difesa dell'organismo, attraverso il quale tenta di stabilire una maggiore superficie di contatto tra i corpi articolari, gli osteofiti sono generalmente dolorosi, soprattutto quando le protuberanze presenti sui due capi ossei vengono in contatto tra loro o quando, sporgendo al di fuori dell'osso, comprimono nervi o vasi sanguigni, causando dolori, formi-

colii, e alterazioni della sensibilità. L'ultimo stadio dell'osteoartrite, con *functio lesa* definitiva, è rappresentato dalla completa scomparsa della cartilagine. Questo passaggio si accompagna a deformità e rigidità articolare, eventualmente associate a gonfiore (4).

Sintomatologia

I sintomi principali dell'osteoartrite corrispondono a dolore, rigidità, 'scricchiolii', ingrossamento e deformità dell'articolazione interessata, con possibile infiammazione negli stadi più avanzati (5). Il dolore caratteristico dell'osteoartrite è descritto come lieve o moderatamente sordo fino a una vera e propria pulsazione dolorosa. Comincia di solito in forma leggera, appare soltanto quando l'articolazione è affaticata e a volte scompare con il riposo. Ma con la progressione della malattia può manifestarsi un dolore acuto non appena si comincia il movimento. Alla fine il dolore persiste anche a riposo quando l'articolazione non è sottoposta ad alcuna sollecitazione. Nei casi più gravi la malattia può impedire il sonno, con pesanti ripercussioni sulla qualità della vita. Le articolazioni colpite da artrosi sono spesso irrigidite, soprattutto al mattino, e dopo periodi di non deambulazione o movimento possono anche bloccarsi.

Nella fase iniziale la rigidità è spesso di breve durata e può venire sciolta facilmente con il movimento. Ma con l'aggravarsi del disturbo si arriva a una perdita permanente della mobilità che non migliora nemmeno con esercizi di riscaldamento o con il movimento continuo. Le sensazioni di scricchiolio provenienti dall'articolazione colpita si presentano negli stadi avanzati dell'osteoartrite. Possono essere provocate dallo strofinamento delle ossa durante movimenti consueti, oppure quando le articula-

* *Monoselect Harpagophytum*, PharmExtracta, Pontenure (PC)

zioni vengono manipolate passivamente nel corso di una visita medica. Gli scricchiolii che colpiscono molto spesso le ginocchia possono essere tanto forti da udirsi ai lati opposti di una stanza, ma per quanto spaventosi sono per lo più indolori.

Quando la cartilagine degenera, le ossa subiscono evidenti danni ed i meccanismi di autoriparazione dell'organismo vengono meno e l'articolazione colpita può deformarsi. Gli osteofiti inoltre possono deformare il profilo dell'articolazione, rendendo difficili i movimenti delle ossa. Nel caso della mano, i *noduli di Heberden* possono deformare le articolazioni delle dita più prossime ai polpastrelli, mentre quelli di *Bouchard* possono provocare l'ingrossamento di quelle medie. Possono aversi anche cisti ossee, rozze escrescenze, incurvamento delle gambe e valgismo delle ginocchia. Un altro problema può essere quello dei versamenti articolari (6), con eccessiva presenza di liquido articolare (fino a 100 mL/articolazione).

Trattamento

Non esiste una vera e propria cura dell'osteoartrite, anche se in proposito sono stati fatti grossi passi in avanti. La terapia tradizionale si basa sul controllo del dolore (paracetamolo, FANS) e sulla possibilità di prevenire l'ulteriore peggioramento della situazione cartilaginea con glucosamina e condroitina.

Nei casi più gravi la terapia è spesso finalizzata comunque a ritardare il più possibile l'intervento chirurgico di rimozione dell'articolazione logorata e di sostituzione con un'articolazione artificiale (7).

L'artrosi è un disturbo cronico e come tale necessita di terapie croniche anche per il semplice controllo della sua sintomatologia. Come è ben noto, l'impiego di antinfiammatori non è scevro da effetti collaterali anche gravi. L'uso del paracetamolo espone al rischio di epatopatia, nefropatia ed asma. L'impiego degli inibitori di COX-1 determina la comparsa di lesioni alla mucosa gastrica e a quella intestinale per valori di incidenza che arrivano fino al 40%, senza considerare le problematiche ipertensive legate al danno renale (15%). Infine, gli inibitori di COX-2, grande promessa della farmacologia moderna, non solo non hanno eliminato il rischio di lesioni gastroenteriche, ma hanno anche determinato la scomparsa degli effetti di protezione cardiovascolare che caratterizzava gli inibitori di COX-1 (8).

Queste stesse motivazioni hanno alimentato, ancor più in tempi recenti, l'impiego di 'nutraceutici' con documentate proprietà anti-artrosiche e bassa incidenza di eventi collaterali gravi.

Tra questi va evidenziato il derivato estrattivo ottenuto dalle radici secondarie di *Harpagophytum procumbens*, una pianta rampicante perenne che cresce nel deserto del Kalahari, nelle steppe della Namibia, nel Madagascar ed in Sud Africa.

Originaria della *Namibia* fu introdotta in *Europa* nei primi anni '50. Conosciuta anche con il sinonimo di 'Artiglio del diavolo' (Fig 1), la pianta si caratterizza per

Figura 1 *Harpagophytum procumbens*. Visibili la struttura del fiore (rosso porpora); gli 'artigli' osservabili nel frutto lignificato e le radici secondarie, i tuberi 'ingrossati' dai quali si ricava l'estratto



il suo contenuto in iridoidi (arpagoside, arpagide e procumbide).

L'estratto è stato descritto, nella *British Herbal Pharmacopoeia* e in una monografia della German Commission E per applicazioni che vanno dalla stimolazione della diuresi a prevenzione e cura dei disordini infiammatori muscolo-scheletrici; è descritto nella letteratura medica, anche recente, come derivato impiegabile con successo nella terapia dell'artrosi. Pur non essendoci totale chiarezza in termini di metodo estrattivo (acquoso, alcolico, idro-etanolic) e di titolazione (arpagoside, procumbide, etc), i preparati meglio descritti nella letteratura clinica si riferiscono ad estratti titolati al 2% in arpagoside, somministrati alla dose di 480 mg/2 volte al di (9).

Di questi è comunque poco chiara anche l'identificazione di un esatto meccanismo d'azione, essendo questo variamente rivendicato (inibizione COX-1, blocco TNF, inattivazione delle metallo-proteinasi, etc). Forse l'unica certezza è che in circa il 10% dei pazienti, l'assunzione del derivato produce fenomeni di gastralgia, seppur senza sanguinamenti, ulcerazioni o perforazioni (10).

SCOPO DEL LAVORO

In questo lavoro è stata verificata l'attività anti-artrosica di un preparato a cessione programmata contenente un estratto altamente standardizzato di *H. procumbens*.

MATERIALI E METODI

Il preparato in studio (*Monoselect Harpagophytum*, PharmExtracta, Pontenure, PC), contenente 480 mg di un estratto acquoso ottenuto da radice secondaria di *Harpagophytum procumbens* titolato al 2% in arpagoside (Indena, Viale Ortles 12, Milano), sviluppato (SIIT, Viale Ariosto 40, Trezzano S/N, MI) con metodiche galeniche che ne garantiscano il lento rilascio (8 ore) in termini di dissoluzione, è stato somministrato in compresse 2 volte al dì (in occasione dei pasti principali) per 4 settimane, con lettura degli *endpoint* a 1, 4 e 7 settimane dall'inizio del trattamento.

Studio clinico

In collaborazione con l'AIOR (Associazione Italiana Omeopatia di Risonanza) di Piacenza sono stati arruolati, tra il 15 Settembre 2009 e il 15 Febbraio 2010, 60 pazienti ambo sessi (45 donne e 15 uomini), di età compresa tra 55 e 80 anni, con diagnosi, accertata da specialista reumatologo, di osteoartrite. Di questi, 20 presentavano artrosi del ginocchio, 20 presentavano artrosi dell'anca e 20 presentavano artrosi del rachide. In tutti era evidente dolore e *functio laesa*.

I 3 gruppi sono stati trattati con il preparato sopra descritto con le modalità sopra riportate. I parametri considerati al momento dell'arruolamento e agli intervalli di valutazione sono stati: dolore a riposo, dolore al movimento passivo, impaccio articolare. Gli *score* da assegnare ai parametri sono stati elaborati su base analogico-visiva dal medico specialista durante la visita iniziale e quelle successive. A fine trattamento sono anche stati considerati i parametri 'qualità della vita, *compliance* terapeutica e tollerabilità'. I sintomi sono stati valutati secondo una scala analogico visiva (VAS) in accordo con il modello

di Scott-Huskisson (0= sintomo inesistente; 10= sintomo intollerabile) (11). Criteri di esclusione sono stati: patologie discali con interessamento neurologico, traumi recenti e lesioni capsulo-legamentose anamnestiche recenti. A nessun paziente è stato vietato il normale ricorso a farmaci antinfiammatori ed analgesici effettuato su base spontanea in caso di necessità.

E' però stato raccomandato di riportare alla fine dello studio qualsiasi trattamento effettuato. Tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato prima della prima somministrazione. Nessun paziente ha abbandonato lo studio, che è stato quindi completato da tutti i 60 arruolati.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il test del *t* di Student, e una significatività con $p < 0.05$ è stata considerata accettabile.

RISULTATI

Il preparato somministrato per 4 settimane a pazienti con artrosi dell'anca in fase di riacutizzazione ha determinato una diminuzione statisticamente significativa dello *score* attribuito ai vari sintomi (**Tab 1**). Anche 3 settimane dopo la sospensione della terapia, i pazienti hanno confermato la riduzione della sintomatologia già evidenziata nella valutazione precedente.

L'azione del preparato sembra essere decisamente più evidente nel quadro di artrosi del ginocchio e del rachide (**Tab 2, 3**). In queste situazioni il prodotto determina un abbassamento dello *score* sintomatologico assai più evidente con elevata significatività statistica e di importante significato clinico.

Tabella 1 Andamento clinico° (M±DS) per 7 settimane in soggetti con diagnosi di artrosi dell'anca in fase di riacutizzazione trattati con estratto di *Harpagophytum procumbens* (480 mg/2 volte al dì/4 sett=w)

Sintomo	t=0	t=1w	t=4w	t=7w
Dolore a riposo	8.5±0.7	6.5±1.5	5.0±1.5*	4.5±1.5*
Dolore al movimento (passivo)	9.0±0.5	7.5±1.5	6.0±1.0*	5.0±1.0*
Impaccio articolare	8.0±1.5	7.5±1.0	5.0±1.5*	4.5±1.5*
Qualità della vita Compliance Tollerabilità	Scarsa		Sufficiente Buona Buona	

* $p < 0.05$ vs t=0

°Valutazione secondo una scala analogico-visiva di Scott e Huskisson (0= inesistente; 10= insopportabile)

Tabella 2 Andamento clinico° (M±DS) per 7 settimane in soggetti con diagnosi di artrosi del ginocchio in fase di riacutizzazione trattati con estratto di *Harpagophytum procumbens* (480 mg/2 volte al dì/4 sett=w)

Sintomo	t=0	t=1w	t=4w	t=7w
Dolore a riposo	7.5±1.0	5.5±1.0	3.0±0.5*	1.5±0.5*
Dolore al movimento (passivo)	8.0±0.5	6.5±0.7	2.5±0.7*	2.0±0.5*
Impaccio articolare	7.5±1.0	5.5±1.0	2.5±0.5*	2.5±0.5*
Qualità della vita Compliance Tollerabilità	Scarsa		Buona Ottima Buona	

* $p < 0.05$ vs t=0

°Valutazione secondo una scala analogico-visiva di Scott e Huskisson (0= inesistente; 10= insopportabile)

Tabella 3 Andamento clinico° (M±DS) per 7 settimane in soggetti con diagnosi di artrosi del rachide in fase di riacutizzazione trattati con estratto di *Harpagophytum procumbens* (480 mg/2 volte al dì/4 sett=w)

Sintomo	t=0	t=1w	t=4w	t=7w
Dolore a riposo	7.5±0.7	4.5±1.0	3.0±0.5*	2.5±0.5*
Dolore al movimento (passivo)	7.0±1.5	4.5±0.7	2.0±0.5*	1.5±0.7*
Impaccio articolare	8.0±1.5	4.5±1.0°	2.5±0.5*	1.5±0.5*
Qualità della vita Compliance Tollerabilità	Scarsa		Buona Ottima Buona	

*p < 0.05 vs t=0
°Valutazione secondo una scala analogico-visiva di Scott e Huskisson (0= inesistente; 10= insopportabile)

In termini di comparsa degli effetti collaterali (**Tab 4**), anche se riportati dal paziente come ‘leggeri’, la gastralgia è senza dubbio il dato più evidente (9 pazienti su 60). Di questi però solo 7 hanno realmente optato per la terapia con sucralfato (gastroprotettore) e, nel peggiore dei casi, per ‘soli’ 4 giorni (**Tab 5**) di terapia (su 28 potenziali). Molto più evidente il ricorso al paracetamolo (**Tab 5**), con 25 pazienti su 60 che hanno dimostrato una necessità anche di 5 trattamenti su 28 potenziali.

Infine una chiave di lettura importante circa la necessità del trattamento con paracetamolo viene fornita dal dato presentato in **Tabella 6**: dei 25 pazienti che hanno dimostrato la necessità di antinfiammatorio, nonostante il trattamento con l’estratto di arpagofito, 15 (su 20) sono attribuibili al gruppo ‘artrosi dell’anca’. In effetti l’analisi della **Tabella 1**, in confronto alle **Table 2 e 3**, mostra come in relazione alla diagnosi di artrosi dell’anca sia evidente una minor efficacia del prodotto.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L’osteoartrite, o artrosi, è una malattia cronico-degenerativa che colpisce le cartilagini articolari provocando edema, dolore e riduzione della funzionalità articolare (*functio lesa*). Essendo un disturbo con una scarsa componente infiammatoria, la terapia farmacologica si basa essenzialmente sul controllo del dolore e dell’edema.

L’uso tradizionale del derivato estrattivo ottenuto dalle radici secondarie (tuberi) dell’arpagofito sembra indicare nel preparato un valido rimedio anti-artrosico. Preparazioni altamente standardizzate e titolate sono state oggetto di alcune indagini cliniche che hanno confermato l’uso tradizionale (**10**).

Tabella 4 Eventi avversi registrati nelle prime 4 settimane di trattamento

Disturbo	N Pazienti	N episodi/paziente
Gastralgia	9	da 1 a 7
Nausea	3	da 1 a 3
Cefalea	5	da 1 a 2

Tabella 5 Necessità di assunzione di farmaci

Farmaco	N Pazienti	N dosi/paziente
Sucralfato	7	da 1 a 4
Paracetamolo	25	da 1 a 5

Tabella 6 Assunzione di paracetamolo in relazione alla diagnosi

Artrosi	N Pazienti
Anca	15/20
Rachide	5/20
Ginocchio	5/20

Oltre all’azione anti-artrosica è spesso documentata la sua azione lievemente gastrolesiva, probabilmente riconducibile al meccanismo d’azione stesso più volte rivendicato e cioè l’inibizione delle COX (**10**).

Nel tentativo di ridurre tale effetto indesiderato e con la finalità di verificarne l’azione anti-artrosica derivante dalla somministrazione di 480 mg di estratto 2 volte al giorno, è stata sviluppata una forma a rilascio programmato (per 8 ore) contenente il preparato titolato al 2% in arpagoside.

I risultati ottenuti sui 60 pazienti testati hanno dimostrato che il preparato è in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa tipica del paziente artrosico in fase di riacutizzazione; che tale azione appare più evidente nelle situazioni diagnostiche che coinvolgono ginocchio e rachide (rispetto alla diagnosi di artrosi dell’anca); che la richiesta di terapia farmacologica finalizzata a ridurre la gastralgia riguarda meno del 10% dei pazienti; che la necessità di ricorso ad altri farmaci analgesici (diversi dall’arpagofito) riguarda più del 30% dei pazienti e che la maggior parte di questi deriva dal gruppo affetto da artrosi dell’anca dove, evidentemente, il preparato a base di arpagofito dimostra minor efficacia clinica (**Tab 1**).

Il preparato a base di arpagofito risulta comunque ben tollerato, la *compliance* è buona e, a parte nella situazio-

ne di artrosi dell'anca, in grado di migliorare la qualità della vita.

In conclusione i risultati ottenuti sono clinicamente significativi, anche se sarà necessario confermare questi dati in *trial* clinici con numerosità maggiore e, auspicabilmente, con un gruppo di controllo o placebo (da trattare con inibitori di COX-1 o COX-2).

BIBLIOGRAFIA

- 1 **Zustin J, Aigner T (2009)**
Osteoarthritis: histopathologic diagnosis: typing, grading, and staging
Orthopade **38**(6) 491-500
- 2 **Ozkan C, Sarpel Y, Biçer OS (2007)**
The effects of exercise on articular cartilage
Acta Orthop Traumatol Turc **41**(Suppl 2) 13-18
- 3 **Schulze-Tanzil G (2009)**
Activation and differentiation of chondrocytes: implications in cartilage injury and repair
Ann Anat **191**(4) 325-338
- 4 **Kawaguchi H (2008)**
Mechanism underlying osteoarthritis induced by mechanical stress on joint cartilage
Clin Calcium **18**(9) 1278-1286
- 5 **Feydy A, Pluot E, Guerini H, Drapé JL (2009)**
Osteoarthritis of the wrist and hand, and spine
Radiol Clin North Am **47**(4) 723-759
- 6 **Burstein D, Gray M, Mosher T, Dardzinski B (2009)**
Measures of molecular composition and structure in osteoarthritis
Radiol Clin North Am **47**(4) 675-686
- 7 **Edmonds S (2009)**
Therapeutic targets for osteoarthritis
Maturitas **20**;63(3) 191-194
- 8 **Scheiman JM, Hindley CE (2010)**
Strategies to optimize treatment with NSA IDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events
Clin Ther **32**(4) 667-677
- 9 **Anonimous (2008)**
Harpagophytum procumbens (Devil's claw)
AMR **13**(3) 248-252
- 10 **Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F (1992)**
Antinflammatory and analgesic effects of an extract of *H. procumbens*
Planta Med **58** 117-123
- 11 **Scott J, Huskisson EC (1979)**
Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: an important source of error in serial measurement of subjective states
Ann Rheum Dis **38**(6) 558-559