

MONOGRAFIA HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS

Harpagophytum procumbens DC., comunemente chiamato Artiglio del diavolo, appartiene alla famiglia delle Pedaliaceae e cresce esclusivamente in Africa nelle regioni che bordeggiano il Kalahari, come la Namibia, il Botswana e il Simbabwe.

La parte usata sono le radici secondarie tuberizzate.

COMPOSIZIONE CHIMICA

La classe di composti più importante presente nelle radici secondarie dell'artiglio del diavolo è quella degli iridoidi, che costituiscono la frazione caratteristica della droga e dalla quale viene fatta principalmente dipendere la sua attività farmacologica.

La concentrazione di questi composti può variare dallo 0,5 al 3%.

I principali fra gli iridoidi dell'artiglio del diavolo sono l'arpagoside, l'arpagide e il procumbide; la standardizzazione degli estratti delle radici secondarie della pianta viene effettuata in base alla concentrazione dell'arpagoside.

Gli iridoidi e, quindi, l'arpagoside e congeneri contenuti nell'artiglio del diavolo si presentano in due forme isomere in equilibrio tra loro: una forma aperta con due funzioni aldeidiche libere ed una forma ciclizzata per via della formazione di un ponte enol-etero; questa seconda configurazione risulta stabilizzata quando la molecola è glicosilata (fig.1).

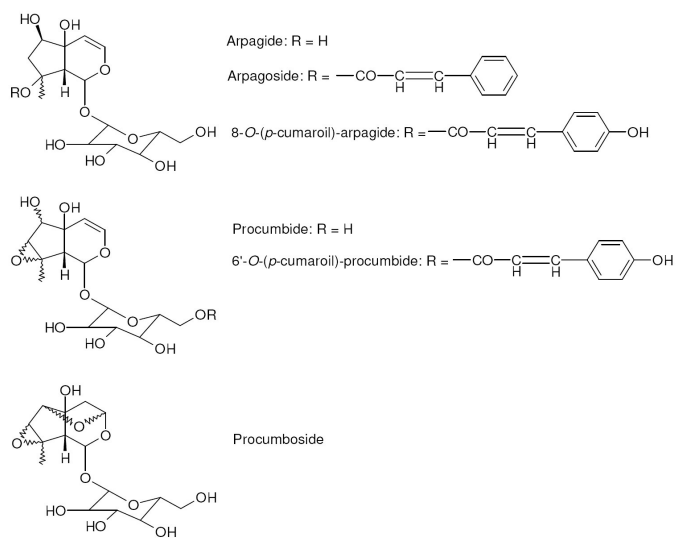


Fig. 1 Principali costituenti chimici delle radici secondarie tuberizzate dell'artiglio del diavolo

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

L'uso medicinale dell'artiglio del diavolo risale ai Boscimani ed ai Bantu che utilizzavano la pianta per curare i disturbi digestivi (l'infuso preso oralmente ha un effetto lassativo), come febbrifugo e per curare le malattie del sangue. La pianta veniva anche somministrata alle partorienti per attenuare i dolori del parto e, sempre a scopo antidolorifico, veniva ridotta ad unguento e spalmata sul ventre delle puerpere dopo un parto difficile; inoltre veniva impiegata nell'emicrania e per curare le malattie allergiche e i reumatismi.

L'artiglio del diavolo, importato in Europa agli inizi del 1900, è stato impiegato in medicina, soprattutto in Germania, conservando, però, degli usi tradizionali africani solo quello per la cura delle malattie reumatiche.

Attività antinfiammatoria e analgesica

Recenti studi in vitro hanno indicato che le preparazioni di artiglio del diavolo possono interagire con una cascata di meccanismi che fanno parte dei processi della risposta infiammatoria, inclusa la sintesi di molecole proinfiammatorie come prostaglandine, leucotrieni e citochine. La prostaglandina E₂ (PGE₂), che viene biosintetizzata a partire dall'acido arachidonico con l'intervento del complesso enzimatico cicloossigenasi e, in particolare, dell'isoforma cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2), è un mediatore chiave dell'infiammazione. Anche l'ossido nitrico (NO), biosintetizzato a partire dalla L-

arginina per opera della NO sintetasi (NOS), svolge un ruolo importante nella regolazione di numerosi processi fisiologici; di questi enzimi, la NO sintasi inducibile (iNOS) è quella coinvolta nei fenomeni infiammatori.

In uno studio pubblicato sul Journal of Pharmacological Sciences sono stati analizzati gli effetti di un estratto acquoso di artiglio del diavolo sull'espressione di COX-2 e di iNOS stimolata dai lipopolisaccaridi (LPS) in fibroblasti L929. I risultati hanno suggerito che l'artiglio del diavolo eserciti un effetto antinfiammatorio e analgesico probabilmente inibendo l'espressione di COX-2, e quindi la sintesi della PGE₂ e di iNOS.

E' stata evidenziata una riduzione dell'attività del promotore di iNOS e della traslocazione nucleare del fattore NF-κB, indicativa dell'interferenza degli estratti con l'attivazione trascrizionale di iNOS. Questo ultimo effetto è stato confermato in un ulteriore studio del 2005 nel quale l'artiglio del diavolo ha inibito nelle cellule HepG2 di epatocarcinoma umano i livelli dell'mRNA indotti dai lipopolisaccaridi e l'espressione di COX-2 e di iNOS.

I risultati di questi studi dimostrano che l'inibizione dell'espressione di COX-2 e di iNOS da parte dell'arpagoside coinvolge la soppressione dell'attivazione di NF-κB, con il risultato di inibire il processo infiammatorio e i conseguenti eventi dolorosi.

Attività di protezione dalla degradazione delle cartilagini

Le malattie articolari di tipo infiammatorio, come l'artrite reumatoide e l'osteoartrite, sono caratterizzate da una perdita della cartilagine articolare legata ad uno squilibrio tra la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare cartilaginea. Queste malattie sono accompagnate da un'aumentata induzione del rilascio di citochine come l'interleuchina-1β (IL-1β) e il tumor necrosis factor-α (TNF-α). L'aumentato rilascio di citochine porta all'aumento della produzione di enzimi di degradazione, come le metalloproteasi della matrice (MMPs).

In uno studio in vitro è stato esaminato l'effetto di estratti delle radici secondarie di artiglio del diavolo sulla produzione delle metalloproteasi in condrociti umani stimolati con IL-1β. È stata notata una riduzione significativa della sintesi delle MMP-1, MMP-3 e MMP-9.

L'effetto terapeutico della pianta nelle malattie infiammatorie di tipo artritico potrebbe quindi spiegarsi con la sua capacità di sopprimere la produzione delle metalloproteasi per mezzo dell'inibizione della sintesi di citochine pro-infiammatorie quali IL-1 e TNF.

Uno studio apparso su Phytoterapy Research ha poi valutato in vivo l'effetto analgesico dell'estratto acquoso nel ratto (test della hot plate e dell'acido acetico) e l'attività antinfiammatoria (modello dell'edema indotto da albumina). Il diclofenac (100 mg/kg i.p.) e la clorpropamide sono stati impiegati come controlli positivi. L'estratto, 50-800 mg/kg i.p., hanno prodotto nel topo un significativo effetto analgesico nei confronti dello stimolo nocicettivo termico e chimico e una significativa riduzione dose-dipendente dell'edema sperimentalmente indotto.

Alcuni Autori hanno dimostrato che esiste una correlazione tra l'arpagoside e la sintesi degli eicosanoidi e, in particolare, Loew e Collaboratori hanno saggiato vari estratti di *H. procumbens* per gli effetti inibitori della sintesi dei leucotrieni e dei trombossani in esperimenti in vitro ed ex vivo. I risultati di questi studi confermano un'interferenza dell'arpagoside e, probabilmente, anche di altri iridoidi nella via metabolica dell'acido arachidonico mediata dalle lipossigenasi.

STUDI CLINICI

La maggior parte degli studi clinici effettuati con le preparazioni di artiglio del diavolo è stata condotta in pazienti affetti da malattie infiammatorie di origine reumatica come il dolore lombare e l'osteoartrite. Come deducibile dalla esemplificazione che segue, i dati forniti da quelli che, tra gli studi in questione sono giudicabili metodologicamente maggiormente corretti, giustificano gli impieghi terapeutici proposti per questa pianta.

Gli ending-points primari adottati per le indagini cliniche condotte con *H. procumbens* sono generalmente stati la riduzione dell'infiammazione e del dolore, nonché il miglioramento dei movimenti e della motilità dei pazienti reumatizzati.

Una ricerca bibliografica, condotta mediante le banche dati elettroniche PubMed, Embase, Cochrane Controlled Trials Registry, Cochrane Musculoskeletal Specialized Register, Dissertation Abstracts, BIDS ISI e Cochrane Complementary Medicine Fiels Specialized Register, ha permesso di individuare 12 studi randomizzati rispondenti ai requisiti di buona ricerca clinica, 4 dei quali riguardanti il trattamento del dolore lombare e 5 riguardanti il trattamento dell'osteoartrite; i rimanenti 3 studi sono relativi al trattamento di varie altre forme di dolore muscoloscheletrico e non vengono qui commentati.

Dei quattro studi sul trattamento del dolore lombare, due hanno confrontato l'artiglio del diavolo con un placebo, uno ha impiegato come confronto vari trattamenti convenzionali (p. es., antiinfiammatori, massaggi, esercizio fisico, ecc.) e uno ha usato l'inibitore della Cox-2 rofecoxib. Dei cinque studi sul trattamento dell'osteoartrite, tre hanno confrontato la pianta con un placebo e due con farmaci standard.

Nel 1997 Chrubasik e Coll. hanno trattato per 6 settimane 102 pazienti, affetti da dolore lombare, con una quantità di estratto/die di artiglio del diavolo pari a 30 mg/die di arpagoside, oppure con antiinfiammatori non steroidei convenzionali o con manipolazioni fisiche. Alla fine dello studio non sono risultate differenze statisticamente significative tra i vari trattamenti riguardo il tempo libero dal dolore e i cambiamenti dell'indice di Arthus.

Un successivo studio, condotto da Chrubasik et Al. nel 2003, è particolarmente interessante perché confronta gli effetti di un estratto acquoso commerciale dei tuberi essiccati e polverizzati della pianta con quelli di uno degli antiinfiammatori sintetici di ultima generazione, rofecoxib, un inibitore selettivo della cicloossigenasi di tipo 2 (COX-2). Questo studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco, coinvolge 88 pazienti, di età compresa tra 45 e 75 anni, che da almeno 6 mesi soffrivano di dolori alla schiena di origine reumatica aggravatisi nelle ultime 8 settimane. I pazienti sono stati ripartiti in due gruppi di 44 ciascuno e ad un gruppo sono stati somministrati per 6 settimane una quantità di estratto/die corrispondente a 60 mg di arpagoside, più una compressa al giorno contenente un placebo; al secondo gruppo, invece, sono stati dati una compressa al giorno di rofecoxib (12,5 mg) e due compresse per tre volte al giorno di un placebo. A fine trattamento sono risultati aver completato lo studio 43 pazienti del gruppo Artiglio del diavolo e 36 pazienti del gruppo rofecoxib

Disturbi gastrointestinali si sono presentati in 8 pazienti del gruppo artiglio del diavolo e in 9 del gruppo rofecoxib; nel gruppo rofecoxib, gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale sono risultati più gravi, tanto che 5 pazienti hanno dovuto abbandonare lo studio.

L'analisi complessiva dei dati raccolti durante questo studio non ha permesso di evidenziare differenze statisticamente significative tra gli effetti sul dolore lombare indotti dai due trattamenti a confronto. Lo studio appena descritto è stato successivamente completato con un follow-up di un anno: trentotto pazienti ex-artiglio del diavolo, che avevano partecipato allo studio in questione, e 35 pazienti ex-rofecoxib sono stati trattati giornalmente fino a 54 settimane con una dose dell'estratto corrispondente a 60 mg di arpagoside. 53 pazienti hanno completato un follow-up di 24 settimane e 43 pazienti hanno completato un follow-up di 54 settimane.

Non è risultata alcuna differenza significativa tra i pazienti ex- artiglio del diavolo ed ex-rofecoxib per quanto riguarda il punteggio giornaliero del dolore ed il ricorso addizionale ad analgesici.

Gli autori hanno concluso che il proseguimento del trattamento con l'estratto di artiglio del diavolo di pazienti, che in uno studio precedente avevano ricevuto lo stesso estratto o il rofecoxib, ha sortito effetti equiparabili e che il trattamento a lungo termine con l'estratto in questione è ben tollerato.

Uno studio clinico multicentrico in aperto ha valutato l'effetto di un estratto secco di arpagofito in pazienti affetti da lombalgia non radicolare. 130 pazienti hanno ricevuto per os 2 capsule al giorno da 480 mg di estratto ciascuna per 2 mesi. La valutazione era fatta ricorrendo alla Multidimensional pain

scales (MPS), all'Arthus back pain index e ad altri parametri atti a valutare la mobilità della colonna lombare pre e post terapia. Si è visto che, al termine del trattamento, vi era un significativo miglioramento in tutti i tests utilizzati, senza la comparsa di evidenti effetti collaterali.

In uno studio aperto di 8 settimane, 130 pazienti sofferenti di dolore cronico lombare non-radiante da almeno 6 mesi, vennero trattati giornalmente con 960mg di estratto secco di radice di artiglio del diavolo. Come medicina di soccorso fu messo a disposizione, per le prime 4 settimane, del paracetamolo. La percezione soggettiva del dolore, valutata tramite convalidate scale di dolore (la Multidimensional pain scale e l'Arthus back pain index), diminuì significativamente durante il trattamento e la motilità della colonna vertebrale, determinata tramite la misurazione della distanza dita-pavimento e usando il Schober's sign, migliorò anch'essa in maniera significativa. Il punteggio medio, ottenuto utilizzando la sottoscala Clinical Global Impressions, ebbe un decremento di valore da 4,6 (all'inizio del trattamento) a 2,9 dopo 8 settimane. Non si riscontrarono effetti collaterali degni di nota. Fu riportato solo un caso di disturbo intestinale (sensazione di gonfiore).

Nel 1980 lo studio di Schruffer ha coinvolto 50 pazienti, affetti da osteoartrite, trattati per 30 giorni con estratto acquoso di artiglio del diavolo (corrispondente a 30 mg/die di arpagoside) oppure con fenilbutazone. La pianta è risultata superiore al fenilbutazone nell'attenuazione del dolore e nel migliorare le condizioni fisiche dei pazienti.

Lacompte e Costa hanno somministrato nel 1992 per 60 giorni una polvere delle radici secondarie di artiglio del diavolo a dosi corrispondenti a 60 mg/die di arpagoside oppure un placebo a 89 pazienti (45 nel gruppo artiglio del diavolo e 44 nel gruppo placebo) sofferenti di artrosi in varie parti del corpo (colonna vertebrale, parte cervicale della colonna vertebrale, anca, ginocchio). I pazienti del gruppo artiglio del diavolo hanno denunciato, rispetto a quelli del gruppo placebo, un più pronunciato miglioramento del dolore e nel test di Schober.

Biller ha invece trattato, nel 2002 per 20 settimane, 78 pazienti affetti da osteoartrite al ginocchio con un estratto idroalcolico di artiglio del diavolo (corrispondente a 30 mg/die di arpagoside) oppure con un placebo. I pazienti hanno ricevuto anche 800 mg/die dell'antiinfiammatorio ibuprofene dalla settimana 1 alla settimana 8, 400 mg/die di ibuprofene dalla settimana 9 alla settimana 16 (dalla settimana 17 alla settimana 20, i pazienti hanno ricevuto solo artiglio del diavolo o placebo). Gli endpoints dello studio sono stati la percentuale dei pazienti rispondenti alla terapia, le variazioni dell'indice WOMAC del dolore e il non ricorso all'ibuprofene durante le settimane 17-20. Il 90% dei pazienti del gruppo artiglio del diavolo ha risposto alla terapia, contro l'80% del gruppo placebo; il consumo medio di ibuprofene nel corso delle settimane 17-20 è risultato di 1 compressa nel gruppo artiglio del diavolo e di 5 compresse nel gruppo placebo. L'efficacia della pianta è quindi risultata superiore a quella del placebo.

INDICAZIONI

Stati infiammatori di patologie cronico-degenerative osteoarticolari.

EFFETTI COLLATERALI

La tossicità clinica dell'arpagofito è molto bassa, tuttavia lievi disturbi gastrointestinali si possono manifestare ai dosaggi terapeutici in soggetti sensibili. Gli effetti collaterali a carico dell'apparato digerente segnalati in corso di terapia con l'artiglio del diavolo comprendono diarrea, dispepsia e senso di sazietà. I trattamenti con artiglio del diavolo sembrano essere associati ad un minore rischio di reazioni indesiderate rispetto a quelli con analgesici/antiinfiammatori di sintesi. La tollerabilità è buona anche in caso di terapie a lungo termine.

CONTROINDICAZIONI

Gli iridoidi contenuti nella droga sono controindicati in presenza di ulcere gastriche o duodenali a causa di una stimolazione della secrezione cloropeptica determinata dal sapore amaro.

Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia, alcuni Autori riferiscono una possibile azione ossitocica; in queste situazioni appare dunque opportuno utilizzare l'artiglio del diavolo solo in caso di effettiva necessità e sotto controllo medico.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Poiché l'arpagofito esercita attività antiaritmiche, dovrebbe esserne sconsigliato l'uso in associazione con farmaci antiaritmici. Alcuni Autori hanno descritto una potenziale interazione dell'artiglio del diavolo con farmaci anticoagulanti come il warfarin, con possibile insorgenza di porpora.

La somministrazione di artiglio del diavolo, inducendo nello stomaco un incremento della secrezione cloropeptica, può aumentare la gastrolesività associata all'uso degli antiinfiammatori non steroidei di sintesi e ridurre l'efficacia di farmaci antiulcera antagonisti del recettore H₂ dell'istamina.

Infine, una possibile sommazione degli effetti può verificarsi associando gli estratti di tale pianta a farmaci ipotensivi e ad ipoglicemizzanti orali.

FARMACOCINETICA

La somministrazione orale di un estratto commerciale di *Harpagophytum procumbens* produce nell'uomo un picco plasmatico di arpagoside entro 1,3-2,5 ore. I principali glucosidi iridoidi contenuti della droga vengono trasformati nell'uomo nel metabolita azotato aucubinina B, un alcaloide piridinico, ad opera della flora batterica intestinale. L'artiglio del diavolo inibisce in vitro gli isoenzimi del citocromo P450 principalmente responsabili del metabolismo dei farmaci nell'uomo. Questa inibizione potrebbe essere alla base delle interazioni farmacologiche dotate di rilevanza clinica. Per quanto concerne il ruolo degli acidi gastrici nell'attivazione o attivazione dei componenti attivi, alcuni autori sostengono che i glucosidi siano più attivi delle corrispondenti genine, ovvero che i succhi gastrici siano inattivanti.

DATI TOSSICOLOGICI

Gli estratti acquoso ed etanolico di radice di artiglio del diavolo e i composti isolati quali l'arpagoside e l'arpagide hanno mostrato una tossicità molto bassa nei roditori durante i test di tossicità acuta e subacuta. Questa droga è praticamente atossica, essendo la DL₅₀ nel topo pari a 1g/kg per l'arpagoside e a 3,2g/kg per l'arpagide, e non essendo stati notati effetti collaterali per la somministrazione di 600 mg/kg pro die per un periodo di 30 giorni nel ratto.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA