

MONOGRAFIA VALERIANA OFFICINALIS L.

La Valeriana, della famiglia delle Valerianaceae, è comune nel sottobosco umido, al margine dei fossi e dei corsi d'acqua in tutta l'Europa. La parte usata è il rizoma con le radichette e gli stoloni (organi sotterranei).

COMPOSIZIONE CHIMICA

Le radici della valeriana contengono principalmente due classi di composti: i sesquiterpeni ed i monoterpeni dell'olio essenziale (presente negli organi sotterranei in quantità mediamente inferiori all'1%) e gli iridoidi. I composti terpenici sono maggiormente costituiti da acetato e isovalerato di bornile, acido valerenco (fig.1), valeranale, valeranone ed elemolo.

Gli iridoidi (come valtrato, baldrinale, diavltrato), chiamati anche valepotriati, sono sostanze instabili che, presenti nelle radici, possono però non trovarsi nelle preparazioni di valeriana di scarsa qualità. Oltre queste due classi di composti sono stati individuati anche degli alcaloidi (come valeranina, valtrossale, attinidina) la cui struttura chimica ricorda quella degli iridoidi. Recentemente, è stata scoperta la presenza di un lignano, l'1-idrossipinoresinolo.

Negli estratti di valeriana sono state anche trovate elevate concentrazioni di GABA (acido gamma-aminobutirrico) (fig.2) e di glutamina, metabolizzabile a GABA.

Le quantità di GABA presenti nelle radici di valeriana sembrano sufficienti per esplicare un'azione biologica in vitro (fig.3).

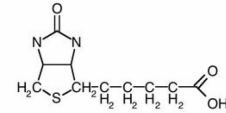


Fig.1 Acido valerenco

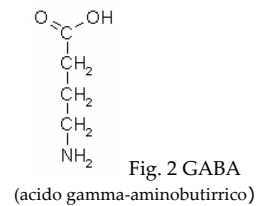


Fig. 2 GABA
(acido gamma-aminobutirrico)

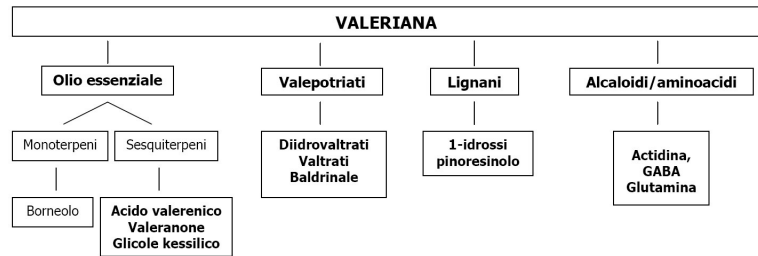


Fig. 3 composizione chimica della Valeriana

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE DELLA VALERIANA

Alcuni studi farmacologici in vitro, condotti con il cervello isolato di ratto, hanno dimostrato che gli estratti acquoso ed idroalcolico delle radici di valeriana hanno affinità per il complesso recettoriale GABA-benzodiazepine-canali del cloro.

In altri esperimenti un estratto acquoso ha influito sulla captazione e sul rilascio del GABA nei sinaptosomi isolati della corteccia cerebrale di ratto e, in particolare, è stato osservato che l'estratto stimola il rilascio del neurotrasmettitore per probabile azione sulla sua proteina di trasporto inibendone la captazione.

Gli estratti di valeriana:

- 1) attivano l'enzima glutammato decarbossilasi (GAD) che è coinvolto nella sintesi del GABA nei neuroni presinaptici;
- 2) inibiscono la ricaptazione del GABA nei neuroni;
- 3) inibiscono l'enzima GABA transaminasi (GABA-T) che è coinvolto nel catabolismo del GABA
- 4) si legano ai recettori GABA_A.

Questi effetti provocano un potenziamento della trasmissione mediata dal GABA (fig.4).

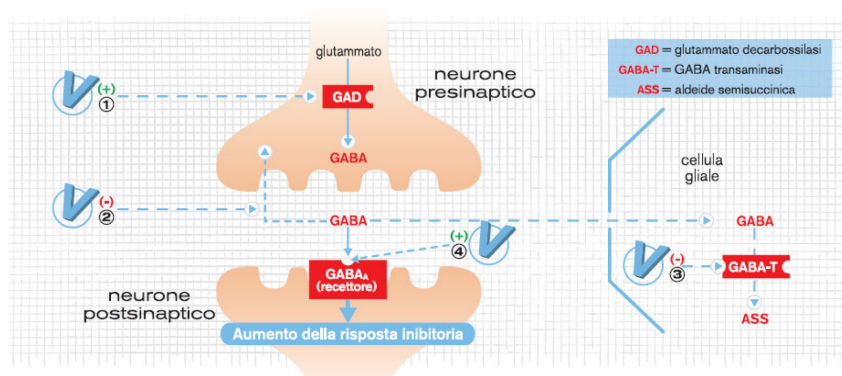


Fig. 4

Studi relativamente recenti hanno dimostrato che gli estratti acquoso ed alcoolico di Valeriana possiedono un'affinità selettiva per il sottotipo recettoriale GABA-A e che la loro capacità di interazione con GABA-A dipende verosimilmente dal loro contenuto in GABA ed in altri aminoacidi. Altri costituenti chimici, che vengono indicati come responsabili almeno parziali degli effetti degli estratti di valeriana sul sistema nervoso centrale, sono i valepotriati. Infatti, un estratto idroalcolico delle radici, contenente l'1,8% di questi composti, ha mostrato di interagire con i recettori cerebrali dell'adenosina, che mediano la sedazione (esperimenti nel ratto), mentre un estratto acquoso praticamente privo di valepotriati ha esercitato solo un debole effetto nelle stesse condizioni sperimentali.

Sempre in esperimenti in vitro una frazione lipofila dell'estratto idroalcolico ha mostrato affinità per i recettori delle benzodiazepine e per quelli dei barbiturici.

Sia l'olio, ottenuto dalle radici di valeriana, sia i suoi costituenti chimici acido valerico, valerale e valerone, somministrati al topo per via intraperitoneale, hanno esercitato un effetto depressore sul sistema nervoso centrale ed un effetto miorelaxante.

Anche l'omobaldrinale, un prodotto di demolizione dell'isovaltrato, ha esercitato un marcato effetto sedativo quando somministrato oralmente al topo.

STUDI CLINICI

Gli studi clinici condotti con lo scopo di dimostrare nell'uomo l'effetto sedativo e gli effetti sul sonno delle preparazioni delle radici di valeriana sono molteplici. Qui di seguito vengono illustrati i risultati dei più significativi.

Uno studio clinico controllato condotto su 128 volontari sani ha valutato gli effetti sul sonno di un estratto acquoso di valeriana somministrato alla dose di 400 mg/die. Il trattamento ha provocato una significativa riduzione del tempo di latenza al sonno ed un netto miglioramento della qualità del sonno stesso. Quest'ultimo effetto è risultato più evidente nei partecipanti che soffrivano di insonnia e nei fumatori.

Uno studio ha valutato, in 14 pazienti anziani affetti da disturbi del sonno, gli effetti sul tracciato polisonnografico di una dose giornaliera di 400 mg somministrata per 7 giorni di un estratto secco di valeriana. Questo ha aumentato la durata del sonno con onde lente ed ha diminuito quella dello stadio 1 con un incremento della densità dei complessi K. La fase REM è risultata inalterata.

23 pazienti, affetti da insonnia moderata, sono stati trattati per 2 settimane con dosi orali giornaliere di un estratto secco di valeriana somministrato in vicinanza dell'ora di coricarsi. I risultati dello studio, valutati sulla base di un questionario compilato giornalmente dai pazienti nel corso di un periodo antecedente il trattamento e durante il periodo di trattamento, hanno evidenziato, già dopo una settimana di assunzione della valeriana, che 16 pazienti avevano beneficiato di un significativo miglioramento della qualità del sonno; ulteriori miglioramenti si sono resi evidenti verso la fine dello studio. Non sono stati riscontrati effetti collaterali di un qualche rilievo imputabili al trattamento.

In uno studio clinico controllato contro placebo sono stati valutati, mediante polisonnografia, gli effetti su pazienti sofferenti di insonnia moderata di un estratto idroalcolico di valeriana. 20 pazienti con queste caratteristiche sono stati ripartiti in due gruppi: uno è stato trattato per 4 giorni con 450 mg/die dell'estratto poco prima del momento di coricarsi, l'altro è stato trattato con un placebo con le stesse modalità e per lo stesso numero di giorni. L'elaborazione dei dati, raccolti alla fine dello studio, ha mostrato che i pazienti del gruppo valeriana avevano beneficiato di una significativa riduzione del numero dei risvegli notturni, di un aumento della fase REM e di un moderato miglioramento della qualità globale del sonno. E' stato anche osservato che la valeriana ha ridotto la durata delle fasi 1 e 2 del sonno non REM ed ha prolungato la fase delta senza alterare la memoria anterograda. Due pazienti hanno accusato lievi dolori addominali ed un paziente ha sofferto di modica emicrania.

75 pazienti, affetti da moderata insonnia non organica e non psicotica, sono stati arruolati per uno studio clinico in doppio cieco progettato con il fine di confrontare l'efficacia ipnoinducente della valeriana e della benzodiazepina oxazepam. I pazienti sono stati ripartiti in 2 gruppi. Il primo è stato trattato per 28 giorni con una dose giornaliera di 600 mg dell'estratto somministrata poco prima di coricarsi, il secondo gruppo è stato trattato con le stesse modalità e per lo stesso numero di giorni con 10 mg/die di oxazepam. Gli effetti dei trattamenti sono stati registrati dai pazienti compilando un questionario di autovalutazione e valutati dagli sperimentatori in base alla scala HAM-A (Hamilton Anxiety Scale). Al termine dello studio i pazienti di entrambi i gruppi sono risultati aver positivamente risposto ai due trattamenti praticamente in ugual misura. Quando la dose giornaliera dell'estratto è stata aumentata a 900 mg gli effetti del trattamento non sono risultati diversi da quelli registrati con la dose più bassa. La valeriana non ha provocato sonnolenza al risveglio. Due pazienti del gruppo valeriana e tre del gruppo oxazepam hanno abbandonato lo studio a causa di effetti collaterali (reazioni allergiche e/o intolleranza gastrica).

In uno studio multicentrico del 2002, 202 pazienti, di età compresa tra 18 e 75 anni, con diagnosi di insonnia, effettuata in accordo con la decima edizione dell'International Classification of Diseases (ICD-10) e perdurante per almeno 3,5 mesi prima dell'arruolamento, sono stati randomizzati per essere trattati per 6 settimane con 600 mg/die dell'estratto di valeriana LI 156 o con 10 mg/die di oxazepam. Quando, al termine del trattamento, i pazienti sono stati valutati sulla base delle risposte al questionario SF-B (Sleep Questionnaire B), i risultati ottenuti hanno mostrato che 600 mg/die dell'estratto di valeriana sono equivalenti a 10 mg di oxazepam nell'incrementare significativamente la qualità del sonno ($p < 0,01$). Le valutazioni effettuate utilizzando varie sottoscale del questionario SF-B – come GES (Feeling of Refreshment after Sleep), PSYA (Psychic Stability in the Evening), PSYE (Psychic Exhaustion in the Evening), PSS (Psychosomatic Symptoms in the Sleep Phase, TRME (Dream Recall) – e in base alla durata del sonno hanno fornito risultati analoghi. Quando i pazienti sono stati richiesti di esprimere il proprio giudizio sul trattamento ricevuto, si è espresso per il "molto buono" l'82,4% degli appartenenti al gruppo valeriana e il 73,4 degli appartenenti al gruppo oxazepam. Si sono verificati effetti collaterali di lieve/moderata gravità nel 28,4% dei pazienti appartenenti al gruppo valeriana e nel 36,0% dei pazienti appartenenti al gruppo oxazepam; nessun effetto collaterale grave si è verificato nei due gruppi di trattamento.

Uno studio clinico in doppio cieco e contro placebo pubblicato nel 2002 ha assunto l'obiettivo di valutare l'effetto ansiolitico di una frazione ricca di valepotriati ottenuta da un estratto delle radici della valeriana. Per questo scopo 36 pazienti ambulatoriali, con diagnosi di stato ansioso generalizzato formulata in accordo con il DSM III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association)), sono stati randomizzati dopo 2 settimane di wash-out in 3 gruppi di 12 ciascuno per ricevere rispettivamente per 4 settimane: 1) una dose media giornaliera della frazione corrispondente ad 81,3 mg di valepotriati; 2) una dose media giornaliera di 6,5 mg di diazepam; 3) un placebo. Durante il periodo di trattamento non sono state osservate significative differenze rispetto ai valori basali tra i tre trattamenti quando i pazienti sono stati valutati in base a specifici parametri della scala HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) o alla parte "trait" (caratteristiche

personali) della scala STAI-trait (State-trait Anxiety Inventory), anche se hanno fatto registrare una significativa diminuzione del punteggio globale della scala HAM-A. I pazienti appartenenti al gruppo valeriana ed al gruppo diazepam hanno denunciato una significativa riduzione del punteggio calcolato limitatamente alla sezione "psychic factor" della scala HAM-A.

Nonostante i risultati di questo studio ottenuti dall'analisi dei principali parametri della scala HAM-A, probabilmente a causa della scarsa numerosità dei gruppi a confronto, debbano considerarsi negativi, gli altri tipi di analisi eseguiti suggeriscono che i valepotriati possano alleviare i sintomi psichici dell'ansia.

INDICAZIONI

Sindrome ansiosa, disturbi del sonno.

EFFETTI COLLATERALI

Le preparazioni di valeriana, somministrate alle dosi consigliate, provocano raramente effetti collaterali, in genere di tipo epigastrico (nausea, dolore addominale). Non recentemente sono stati segnalati alcuni casi di delirio e di sintomi cardiaci tipo tachicardia sopraventricolare con aritmie di tipo fibrillatorio in pazienti che stavano assumendo alte dosi (900 mg/die) di un estratto secco per periodi di tempo prolungati.

CONTROINDICAZIONI

Data la mancanza di studi di tossicità riproduttiva, è sconsigliato l'uso della valeriana in gravidanza e durante l'allattamento.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

La valeriana non dovrebbe essere assunta in concomitanza con barbiturici, stante il rischio di potenziamento dell'effetto sedativo.

DATI TOSSICOLOGICI

La tossicità acuta di un estratto etanolic delle radici di valeriana, somministrato al topo per via intraperitoneale, è risultata notevolmente bassa ($DL_{50} = 3,3g/kg$). Dosi intraperitoneali di 400-600 mg/kg/die dello stesso estratto, somministrate oralmente al ratto per 45 giorni consecutivi, non hanno provocato, negli animali trattati, significative modificazioni del peso corporeo, dei parametri ematici e dei parametri urinari rispetto agli animali di controllo.

In un altro studio tossicologico per dosi ripetute, dosi di 300 e 600 mg/kg/die, di un estratto etanolic somministrate oralmente al ratto per 30 giorni non hanno provocato rispetto ai controlli non trattati differenze significative nella crescita degli animali, nella pressione arteriosa, nel peso degli organi vitali e nei parametri ematologici ed ematochimici.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA