



MATTIOLI 1885

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ATTI DEL XIX CONGRESSO SIPPS - TORINO, 26-28 OTTOBRE 2007

ANNO II - NUMERO 2/2007



Poste Italiane s.p.a. - Spid. in A.B. - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art.1, comma 1, DCB PARMA

ATTI DEL XIX CONGRESSO SIPPS

TORINO, 26-28 OTTOBRE 2007

GESTIRE I CAMBIAMENTI
PER PREVENIRE

Come il Pediatra può integrare i fitoterapici con i farmaci di sintesi

G. Caramia

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia

Azienda Ospedaliera Specializzata Materno – Infantile “G. Salesi” – Ancona

*Curare è come salire uno scalino
che avvicina a Dio.*
(Anonimo)

Erbe medicinali, alchimia, chimica, fitoterapia e farmacologia

Fin dalle sue origini l'uomo è stato intimamente legato alla natura ed in particolare al mondo vegetale che lo circondava e, sfruttando al meglio quanto offriva l'ambiente in cui viveva, ricavava dalle erbe e dalle piante la gran parte dei suoi alimenti e i rimedi per curare i propri malanni. L'utilizzo di vegetali e derivati a fini curativi è nato con l'uomo stesso e, tramandato di generazione in generazione, è progredito, nel corso dei millenni, nelle varie civiltà e culture. Mentre evolvevano le conoscenze sulle proprietà terapeutiche dei vari vegetali, sono comparse nelle civiltà della Cina, della Mesopotamia e dell'Egitto le prime esperienze nell'ambito di quella che verrà poi chiamata Alchimia: rudimentali tecniche di lavorazione di metalli, quali oro, rame, bronzo e ferro, che hanno dato nome alle corrispondenti età archeologiche, utilizzati come coloranti di tessuti, smalto, vetro ed anche come presidi terapeutici. Il termine alchimia sarebbe derivato dall'arabo “al-kimia” tradotto poi in “la chimica” mentre altri sostengono che deriverebbe dal termine “al-ki-

miya”, che significa “fondere”, altri ancora dall'egiziano ad indicare “l'arte egizia”, esperta in magia, ed infine, secondo altri, dal cinese ed indicherebbe “succo per fare l'oro” (1-8).

Nell'XI secolo il contatto fra la civiltà araba e la nascente cultura Europea, ha dato luogo ad un notevole impulso all'alchimia combinando elementi di chimica, fisica, astrologia, arte, semiotica, metallurgia, medicina e misticismo religioso (7, 9). Successivamente, l'evoluzione delle conoscenze ha determinato la graduale transizione dall'alchimia alla chimica e, con la scoperta di complessi composti di origine vegetale, è divenuto inevitabile, verso la fine del XVIII e l'inizio del XIX secolo, tentare di isolare ed identificare i principi “attivi” delle piante (7, 8-10).

Ai primi del Novecento i più importanti composti vegetali usati erano: l'elleboro nero e la scilla (cardiotonici e diuretici), la colochintide (purgante drastico), il veratro bianco (antireumatico, ipotensivo, contro le affezioni cutanee), l'issopo (espettorante), il giusquiamo (antidolorifico, sedativo), l'oppio, la mandragora e la belladonna (narcotici, analgesici locali), la ruta (abortivo), la menta (stomachico). Tali medicamenti, venivano usati con moderazione, come indicato dalla scuola di Ippocrate che riponeva molta fiducia nelle ca-

pacità autocurative del corpo umano. Contemporaneamente il medico francese H. Leclerc (1870-1955) introduceva il termine “fitoterapia” (dal greco “phytos”, pianta e “therapeia”, cura) nel libro “Lineamenti di Fitoterapia”, raccolta di piante medicinali, per indicare la scienza che studia gli effetti terapeutici di prodotti di origine vegetale, erbe, fiori, piante o radici, per il loro impiego medico-scientifico volto a curare o prevenire le varie condizioni patologiche dell'uomo (7, 11, 12).

L'isolamento e l'identificazione dei principi “attivi” delle piante ha indotto a produrre per via sintetica gli alcaloidi (chinina, nicotina, stricnina, caffeina), i glucosidi (digitalina, salicina, precursore dell'aspirina), i tannini, gli olii volatili ed altri composti ad uso terapeutico ma, fino all'inizio del secondo conflitto mondiale, i vari farmaci erano quasi tutti di origine vegetale e venivano preparati in farmacia dal farmacista (7, 8, 13).

Successivamente con lo sviluppo della chimica, si è verificato, da un lato un ridimensionamento nell'impiego dei preparati vegetali ma, dall'altro, un'evoluzione della farmacologia, nata secondo alcuni ai primi del '900 con la messa a punto da parte di P. Ehrlich (1845-1915) di sostanze parassitotrope e non organotrope (cioè che riconoscono i germi

patogeni e li distruggono senza danneggiare altri organi) e del Salvarsan, composto arsenicato per curare la sifilide (7, 8, 13-15).

La sistematica ricerca di nuovi composti di origine vegetale con effetti terapeutici ha notevolmente ampliato le conoscenze e ha dato origine alla farmacognosia, branca specializzata della botanica e della farmacologia sperimentale che cerca di capire la correlazione tra struttura chimica e attività farmacologica dei vegetali (16, 17).

Grazie alla continua evoluzione della chimica, il mondo vegetale è così divenuto la fonte di farmaci utili ai fini terapeutici per cui molti dei principi attivi dell'industria farmaceutica sono stati estratti per la prima volta dalle piante officinali o da funghi (antibiotici, flavonoidi, antinfiammatori, alcaloidi, ecc.) e poi diffusamente prodotti per sintesi chimica (16-18).

Dagli anni ottanta, anche per i non pochi effetti collaterali dovuti ai composti di sintesi chimica, è riemerso un rinnovato interesse per l'uso dei vegetali e di sostanze naturali, non di sintesi chimica (19, 20). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), riconosce che le piante medicinali rappresentano il sistema curativo più antico, e definisce le piante con azione fitoterapica o medicinale: "ogni vegetale che contiene, in uno o più dei suoi organi, sostanze che possono essere utilizzate a fini terapeutici o preventivi, o che sono precursori di sintesi chemio-farmaceutiche". Sono state inoltre pubblicate le indicazioni terapeutiche di una lista di piante medicinali molto usate nell'assistenza medica di base, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Nel 1996 il gruppo internazionale di 100 esperti dell'OMS, con sede nel WHO Collaborating Centre for Traditional

Medicine a Chicago, ha messo a punto 28 monografie su altrettante piante di più frequente impiego. Anche l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) ha istituito nel 2001 un gruppo di lavoro per la messa a punto di linee guida per la produzione di prodotti fitoterapici di qualità e sicuri, la cui efficacia deve essere suffragata da ricerche e studi clinici controllati (17, 19, 20).

Nel 2005 l'OMS ha iniziato l'aggiornamento del documento redatto nel 1996 (19, 20).

Così oggi la fitoterapia basandosi sugli stessi principi della medicina ufficiale, seguendo precisi criteri scientifici nella produzione dei vari preparati e usando "dosi ponderali", cioè in quantità rapportate al peso del paziente secondo i tradizionali principi della medicina allopatica, fa parte del grande capitolo della Farmacologia Medica (17-19).

Consumo di fitofarmaci

Numerose indagini evidenziano, soprattutto negli ultimi anni, il costante incremento dell'uso di prodotti di erboristeria (Tab. 1). Negli USA l'aumento annuale è stato del 2,5% nel 1990 ed ha raggiunto il 12,1% nel 1997.

Come riportato nella tabella 1 il mercato internazionale dei prodotti erboristici nel 2003 ha raggiunto i 21 miliardi di dollari nel mondo e, di anno in anno, dall'inizio di questo millennio, sembra assumere aumenti quasi esponenziali (20).

Nel Regno Unito, la fitoterapia costituisce oggi la più popolare pratica medica fra tutte le terapie complementari e in Germania circa il 65% della popolazione generale fa ricorso ai farmaci vegetali. In Italia in circa un decennio le persone che hanno fatto ricorso almeno una volta alla

Tabella 1 - Mercato dei prodotti erboristici

	mld dollari USA
USA	3,5
Germania	2,6
Francia	1,5
Italia	1,3
UK	0,5
Scandinavia	0,5
Polonia	0,4
Spagna	0,3
Olanda	0,2
Nel Mondo	21,0

Da: Murgia V e Ventriglia G. Fitoterapia in Pediatria (20) (modificata)

cosiddetta medicina alternativa, ed in particolare ai prodotti fitoterapici, sono passati dal 5% al 18% per cui circa dieci milioni di individui hanno fatto ricorso a tali prassi terapeutiche. Inoltre secondo alcuni in Italia esistono circa 5 mila erboristerie, una ogni 5 farmacie, e 1200 aziende produttrici con una superficie di circa 3000 ettari e 2100 addetti e un'offerta di decine di migliaia di prodotti, con un volume d'affari complessivo in aumento annuo di circa il 10%. In Italia, nel 2004 il mercato erboristico, considerati tutti i canali distributivi (farmacie, erboristerie, grande distribuzione) è stato valutato pari a 1,3 miliardi di euro (19, 21)

Anche soggetti in età evolutiva, a partire dalla prima infanzia, concorrono ai consumi su riportati, in alcuni casi per una reale esigenza terapeutica ma molto più spesso per l'abitudine all'automedicazione con "prodotti naturali" di tipo erboristico perché questo tipo di medicina alternativa, fa ritenere che ciò che è naturale fa sempre bene o comunque non fa male, e dà la sensazione di porre, al centro dell'interesse, l'individuo, e non le malattie e di far ritrovare all'uomo, interagendo con la natura, quell'equilibrio psico-fisico

che sembra perduto. Molti ritengono inoltre erroneamente che i fitomedicamenti siano privi di quegli effetti collaterali spesso riportati per i comuni farmaci del commercio. Questa idea è rafforzata sia dal fatto che non esiste una norma che preveda la vendita di tali prodotti da parte di persone qualificate e responsabili, sia dal fatto che mancano controlli pubblici su origine, qualità, e sicurezza dei prodotti in commercio (19, 20, 22-24).

Sempre più spesso inoltre i prodotti "naturali" vengono somministrati dai genitori ai propri bambini, in maniera impropria, su consiglio di persone prive di una specifica cultura medica e senza interpellare il proprio pediatra, nella speranza di evitare i farmaci convenzionali ritenuti più pericolosi (20).

Altre volte il ricorso a tali preparati, se si esclude l'ambito sportivo, avviene non tanto per supplementare i fabbisogni dell'organismo ma come vero e proprio trattamento di patologie croniche quali asma, problemi psichiatrici, artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche intestinali, fibrosi cistica, sindrome da iperattività, deficit dall'attenzione ecc.(17-20). I prodotti più usati sono: té verde (*Camelia sinensis*), echinacea (*Echinacea spp*), idraste (*Hydrastis canadensis*), ginseng (*Panax spp*), ginger (*Zingiber officinalis*), ginkgo (*Gingko biloba*), soia (*Glycine max*), iperico (*Hypericum perforatum*), valeriana (*Valeriana officinalis*), efedra (*Ephedra sinica*, ma huang) e tanacetum (*Tanacetum parthenium*).

A fronte del crescente interesse del mondo scientifico internazionale per i fitomedicamenti non si deve dimenticare che delle circa 400.000 specie di piante superiori note (600.000 se consideriamo anche alghe e funghi) solo il 10% sono state valutate dal punto di vista terapeuti-

co" e, soprattutto in età pediatrica, anche queste sono ben lontane da essere del tutto note nelle loro potenzialità (9, 20, 25).

Piante medicinali e fitocomplesso

L'aspetto più importante della fitoterapia deriva dal fatto che la pianta medicinale è un organismo unitario con molteplici costituenti i quali hanno una propria ragione di essere nel suo ciclo vitale.

Il preparato che deriva dalla lavorazione di tali piante e utilizzato a scopo terapeutico, è pertanto un "fitocomplesso", cioè un preparato che, ottenuto seguendo precisi sistemi di salvaguardia, contiene tutti i vari costituenti della pianta allo stato naturale. Contiene quindi un'insieme di principi attivi, sostanze inerti e molte altre sostanze quali composti organici, oligoelementi, sali minerali, vitamine, enzimi, metaboliti secondari, ecc. cioè sostanze derivate sia dal normale metabolismo della pianta sia da sistemi enzimatici, geneticamente determinati, che, indotti dai meccanismi di difesa della pianta, servono a detossificare sostanze tossiche esterne potenzialmente dannose alla pianta stessa (17, 19, 26).

È noto che le piante presentano un'elevata diversità biochimica e producono almeno i quattro quinti dei sistemi di detossificazione e metaboliti secondari oggi conosciuti, alcuni dei quali simili a quelli dell'uomo (26). Questi permettono di sviluppare meccanismi e nuove vie metaboliche per sintetizzare particolari proteine, ormoni e sostanze varie in grado di opporsi con successo agli attacchi di erbivori, onnivori, artropodi, parassiti, vegetali e alle molteplici situazioni avverse in cui vengono a trovarsi le piante, realizzando le condizioni più adatte per sopravvivere e per il ciclo vitale.

I particolari costituenti chimici, i metaboliti secondari e i meccanismi di detossificazione delle piante in grado di prevenire e curare le loro malattie, e presenti nel preparato ad uso fitoterapico, il "fitocomplesso", nel corso di molti millenni si sono rivelati utili anche per l'uomo e, fino a circa un secolo fa, hanno costituito le uniche possibilità terapeutiche di un certo successo.

In una droga vegetale, è pertanto importante considerare l'insieme delle sostanze che la compongono, per le possibili sinergie e i possibili antagonismi esistenti tra i vari costituenti, che possono influenzare durata e intensità di azione del o dei principi attivi e quindi la loro attività biologica modulandone il risultato terapeutico ed anche i possibili effetti avversi.

La fitoterapia si basa quindi sul concetto della "attività terapeutica globale della pianta" secondo cui nessuno dei suoi costituenti può considerarsi del tutto "attivo" o "inerte" proprio perché ogni costituente ha una sua ragione d'essere nell'economia fisiologica della pianta stessa e, di conseguenza, esercita una funzione anche nel fitocomplesso assunto a scopo terapeutico. Il "fitocomplesso" può inoltre avere effetti diversi da quelli ottenuti utilizzando il singolo principio attivo in quanto tutti i costituenti, sia quelli farmacologicamente attivi che quelli non attivi, intervengono spesso nella farmacocinetica concorrendo a determinarne l'attività terapeutica (20, 26, 27).

Il pediatra e i prodotti fitoterapici

Da quanto sopra riportato circa il consumo di prodotti fitoterapici e il "fitocomplesso, importante fonte di principi attivi, appare evidente la necessità che tutti i medici, ed in particolare i pediatri, migliorino le pro-

prie competenze sui prodotti fitoterapici. Questo per valutare in maniera adeguata la continua pressione dei mezzi di comunicazione, che enfatizzano, in modo acritico, la sicurezza e la bontà terapeutica dei vari prodotti naturali del commercio, per contribuire all'educazione della popolazione in tema di prevenzione e dell'uso corretto delle droghe vegetali, per evitare scorrette e costose automedicazioni, per essere considerato un professionista qualificato, punto di riferimento dei genitori dei propri pazienti, per non esporre questi ultimi a reali pericoli della salute, vista la notevole offerta di rimedi erboristici in commercio e le notevoli differenze tra i vari prodotti che a volte contengono la stessa pianta medicinale (17, 20).

La necessità di acquisire adeguate competenze deriva anche dal fatto che vari prodotti molto pubblicizzati non sono supportati da indagini scientifiche corrette e valide e che la gran parte delle industrie produttrici, per facilitare il percorso di registrazione e commercializzazione di tali prodotti, scelgono di notificarli alle autorità competenti come "integratori alimentari con ingredienti erboristici" (17, 19, 20). Questo dà loro la possibilità, diversamente da quanto sarebbe indispensabile, di non riportare nell'etichetta del pro-

dotto (Tab. 2), quei dati che permettono al medico di valutarne le reali proprietà farmacologiche e il profilo di qualità per una corretta fitoterapia intesa come: "cura e prevenzione delle malattie mediante la somministrazione di farmaci vegetali" Sarebbe così possibile evitare anche associazioni con farmaci di sintesi che possono risultare dannose (19, 20). Alla luce della letteratura sempre più vasta, dei lavori clinici oggi disponibili sulla efficacia, sull'evidenza scientifica e sul profilo di sicurezza, alcuni prodotti fitoterapici, possono costituire un utile complemento ed integrare i farmaci di sintesi nel trattamento di varie condizioni patologiche (17, 20, 27-30).

Piante medicinali e disturbi nervosi: ansia/insonnia

L'ansia, stato di tensione emotiva per un imminente pericolo non ben definito ma in realtà inesistente, può verificarsi anche nella prima infanzia ed esprimersi con uno stato di tristezza, turbe del carattere, pianto facile, insonnia ecc. Può essere il sintomo iniziale di fobie, crisi di panico, disturbi compulsivo-ossessivo ecc. L'insonnia può essere anche un sintomo a se stante e insieme ad altri disturbi del sonno interessano il 25% dei soggetti in età pediatrica.

Va inoltre rilevato che, pur essendoci notevoli variabilità individuali, la durata del sonno è di circa 12 ore nel neonato, di circa 8-10 ore nel bambino e si riduce verso la fine dell'età evolutiva per stabilizzarsi nell'adulto sulle 6-8 ore. Senza entrare in merito all'approccio psico comportamentale, l'approccio fitoterapico in età evolutiva si avvale essenzialmente di quattro piante medicinali: Escolzia, Melissa, Passiflora, Valeriana che dalla tradizione popolare sono emerse essere efficaci e senza effetti collaterali (20, 27, 31,32).

Escolzia (*Eschscholtzia californica*): per l'attività sedativa benzodiazepinica simile ed ansiolitica, viene consigliata per indurre e prolungare il sonno nei casi di media o lieve gravità. Viene somministrata in forma di estratto secco alla dose di 5-6 mg/Kg/die. (titolato in alcaloidi totali espressi come protopina non inferiore allo 0,35% o di californidina allo 0,50%) da assumere 20-30 minuti prima di andare a dormire (20, 31-33).

Melissa (*Melissa officinalis*): per la nota azione ansiolitica e di modulazione dell'umore evidenziate in studi farmacologici e clinici, viene somministrata come estratto secco nebulizzato titolato in acido rosmarinico min. 2% alla dose di 8 mg/kg/die suddivisa in due somministrazioni lontano dai pasti (31, 34, 35)

Passiflora (*Passiflora incarnata*): per l'effetto sedativo e ansiolitico (evidenza di grado C) viene somministrata come estratto secco titolato in flavonoidi calcolati come iperoside 0,3%. Si usa alla dose di 7 mg/kg/die, in 2-3 somministrazioni per ottenere l'azione ansiolitica-sedativa e in unica dose prima di dormire per indurre il sonno (20, 31, 36, 37) anche associata alla camomilla

Valeriana (*Valeriana officinalis*): per l'effetto ipnotico e ansiolitico (evidenza di grado B per l'insonnia e C

Tabella 2 - Elementi auspicabili nell'etichetta di un "integratore alimentare" a base di piante medicinali

- 1) Nome botanico in latino e nome comune della droga vegetale utilizzata
- 2) Titolo espresso in % del/i componenti fitoterapici più importanti secondo farmacopea
- 3) Quantità totale espressa in mg del/i componenti fitoterapici presenti nella confezione
- 4) Quantità in mg del/i componenti fitoterapici presenti nella forma farmaceutica (compressa, ml, polvere ecc.)
- 5) Informazioni nutrizionali
- 6) Data di scadenza del prodotto
- 7) Produttore e distributore

Da Murgia V, Ventriglia G. Fitoterapia in Pediatria (20) (modificata)

per l'ansia) viene somministrata come estratto secco titolato in acidi valerianici 0,42% alla dose di 4-6 mg/kg/die in due somministrazioni, di cui una poco prima di andare a dormire (30, 38-43). Secondo le indicazioni ESCOP, non può essere impiegata al di sotto dei 3 anni di età in quanto alcuni suoi componenti avrebbero dimostrato in vitro azione citotossica, mutagena e genotossica (28).

Piante medicinali ed infezioni delle alte vie respiratorie

Rinite, sinusite, otite, faringotonsillite, e bronchite acuta di soggetti senza particolari patologie predisponenti, ed anche i soggetti affetti da influenza possono trarre vantaggio da tre prodotti fitoterapici: Boswellia, Echinacea, Edera e Propoli.

Boswellia (*Boswellia serrata*): per la sua azione antinfiammatoria evidenziata in studi farmacologici sperimentali trova indicazione nella terapia di supporto delle infezioni delle alte vie respiratorie (31, 44-46). La terapia alla dose di 12-14 mg/kg/die come estratto secco in tre-quattro somministrazioni a stomaco pieno, va instaurata il più presto possibile fino alla risoluzione del quadro clinico (17, 20).

Echinacea (*Echinacea purpurea* ed *Echinacea angustifolia*): per la sua attività immuno stimolante aspecifica (aumento dell'attività fagocitaria delle cellule immunocompetenti, macrofagi e globuli bianchi) è da alcuni indicata nelle infezioni virali e nelle flogosi delle prime vie aeree (evidenza di grado C) (47-50). Il prodotto fitoterapico raccomandato è l'estratto secco titolato in echinacoside (0,6% secondo alcuni; 4% + polisaccaridi 16% secondo altri) (20, 31). Vengono consigliati 12 mg/kg/die (per la droga con titolo minore) da frazionare in due o più

somministrazioni lontano dai pasti (dose media indicativa calcolata sulla base di quanto reperibile in letteratura). A scopo preventivo si consigliano tre cicli di 30 giorni dalla fine di settembre, seguiti da un intervallo di 15 giorni. A scopo preventivo l'Echinacea è fortemente sinergica con la Propoli (20).

Edera (*Hedera helix*): per l'azione anti infiammatoria recentemente evidenziata in vitro oltre a quella già nota antispastica, soprattutto in caso di tosse con muco denso, in alternativa ai prodotti fitoterapici a migliore indice terapeutico, l'edera potrebbe trovare indicazione, alle dosi di 50-200 mg/die nei bambini 0-1 anno, 150-300 mg/die nei bambini di 1-4 anni e 200-630 mg/die nei bambini di 4-12 anni (espresse in droga secca) (20, 37, 51, 52).

Propoli (*Propolis*): la propoli, sostanza resinosa che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante con aggiunta di cera, polline ed enzimi prodotti dalle api, per l'azione soprattutto antivirale (evidenza di grado C) ma anche battericida ad alte concentrazioni, antimicotica, antiprotozoaria e antinfiammatoria (aumento dei macrofagi e della fagocitosi), evidenziata in studi farmacologici sperimentali e clinici, è indicata nelle malattie da raffreddamento delle prime vie aeree. Viene consigliata alla dose di 7-8 mg/kg/die in due somministrazioni lontano dai pasti (31, 53, 54). Nella prevenzione delle infezioni delle alte vie aeree è stata usata con successo alla concentrazione di 50 mg/ml titolata in flavonoidi totali espressi come galangina, in associazione con Echinacea (50 mg/ml) e vitamina C (10 mg/ml). Buoni risultati sono stati ottenuti con due-tre cicli di cura di un mese circa e intervalli di 15 giorni, iniziando la cura alla fine dell'estate

(55). Il dosaggio è stato di 5 ml/die nei bambini di età 1-3 anni e 7,5 ml/die in quelli di 4-5 anni (20).

Piante medicinali e disturbi gastrointestinali

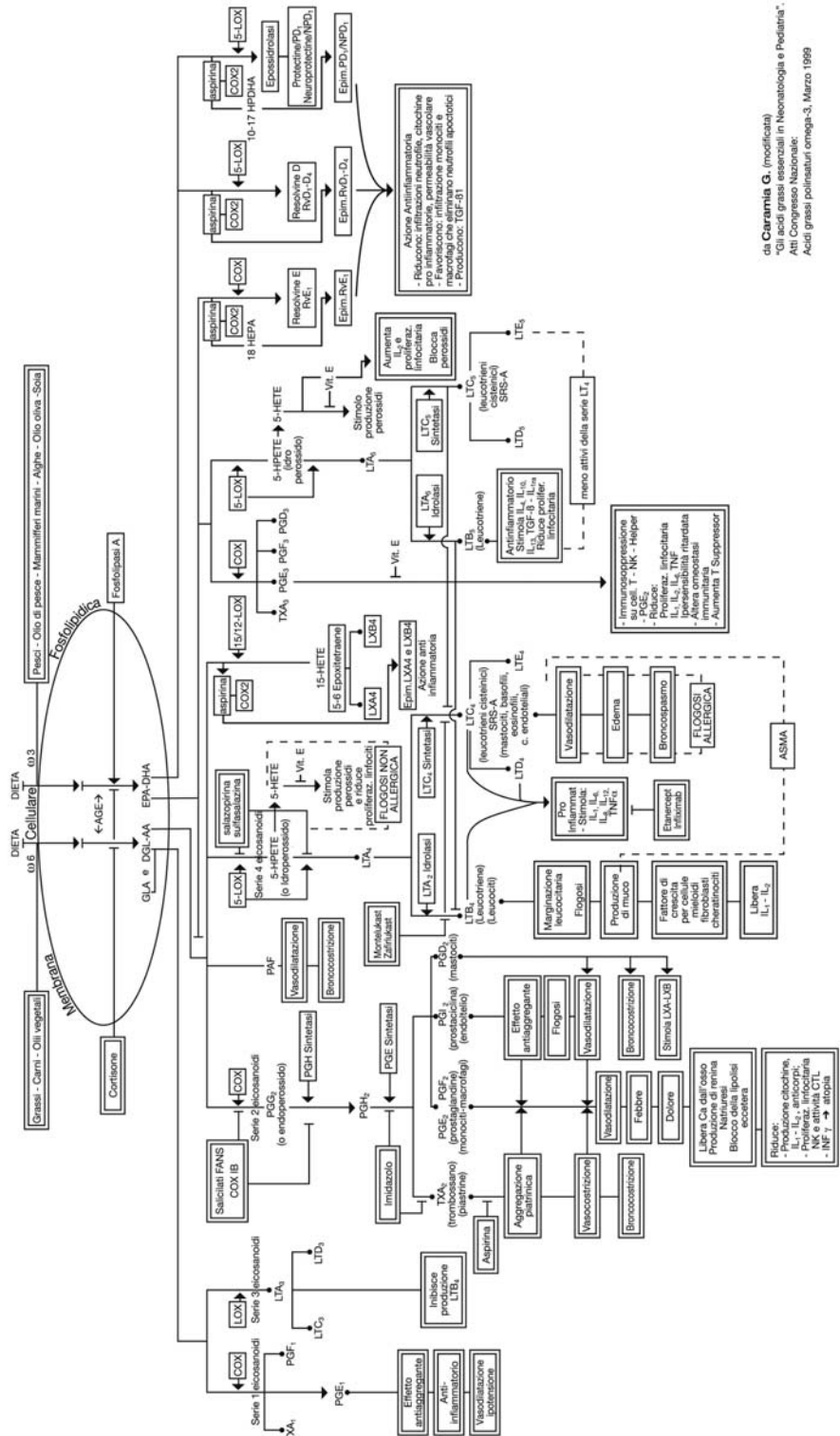
- **Coliche gassose**: senza entrare sull'origine dietetica e/o psico-comportamentale di tale disturbo che interessa circa il 16% dei neonati, con inizio verso il secondo mese di vita e, di solito, spontanea risoluzione dopo il quarto mese, i prodotti fitoterapici indicati contro tale disturbo sono: Anice verde, Camomilla, Finocchio e Melissa prodotti che vengono utilizzati anche nel colon irritabile. **Anice verde** (*Pimpinella anisum*): per le azioni spasmolitica sulla muscolatura liscia ileale, antibatterica-antimicotica e per il potere di ridurre il meteorismo a livello intestinale evidenziate in studi farmacologici sperimentali, viene usata con un certo successo per risolvere tale disturbo (56-58). La forma farmaceutica attiva più efficace, è l'olio essenziale microincapsulato che contiene l'84-93% di trans-anetolo. Tale olio, salvo casi eccezionali di allergia all'anice è privo di quelle controindicazioni tipiche degli oli essenziali. Viene somministrato a dosi non superiori a 2,5 mg/kg/die su prescrizione medica (20).

Camomilla (*Chamomilla recutita*): per le azioni spasmolitica, dovuta ai flavonoidi, antinfiammatoria, dovuta a sostanze inibenti le prostaglandine e i leucotrieni (PGE2 e LTA4) (Tab. 3), sedativa benzodiazepinosa, evidenziate in studi farmacologici sperimentali e antibatterica (*Streptococcus beta-emolitico*, *Streptococcus mutans*, *Stafilococcus aureo* ecc.) (evidenza di grado C), viene usata con un certo successo per risolvere tale disturbo (59, 60). Viene consigliata alla dose di 2-12 mg/kg, sud-

Tabella 3 - Cortisone: blocca la Fosfolipasi A e quindi la produzione di entrambi gli AGE con conseguente interruzione di tutte le successive reazioni a cascata. **Salicilati e FANS:** bloccano le cicloossigenasi e quindi la produzione di PGG₂, endoperossido. **Coxib:** bloccano tutte le cicloossigenasi nelle varie sedi. **Imidazololo:** blocca la PGH sintetasi e quindi la produzione di TXA₂. **Aspirina:** blocca l'azione di TXA₂ nelle piastrine. **Salazopirina e Sulfasalazina:** bloccano la lipoossigenasi e quindi la produzione di idrossiperossido, 5-HPETE e del suo alcol 5-HETE responsabile di flogosi mentre la vitamina E blocca l'azione di quest'ultimo, la produzione di perossidi e la proliferazione di linfociti innescando la flogosi non allergica. **EPA:** blocca l'azione dell'AA e può interferire sulla produzione dei suoi derivati. **PAF:** fattore attivante piastrinico: mediatore lipidico prodotto dai basofili e probabilmente dai mastociti. **Montelukast e Zafirlukast:** bloccano LT_{B4}, LTC₄, LTD₄, LTE₄, quindi il quadro infiammazione-asma. **LTB₄ e LTC₄:** imibiscono i corrispettivi LT_{B4} e LTC₄. **Vit. E:** imibisce la produzione di perossidi dal derivato dell'idroperossido (5-HETE), aumenta la IL-2 e la proliferazione linfocitaria ed imibisce l'azione della PGE₃ dovuta ad eccesso di EPA. **5-HETE (idroperossido):** blocca la vit. E. **Etanercept e Infliximab:** bloccano TNF α , LT_{B4}, LTC₄, LTD₄, LTD₄; mediatori pro infiammatori.

Citochine **Macrofagi/Monociti** **Linfociti TH1** **Th2**

- Pro infiammatorie: IL-1a - IL-12 - IL-8 IL-2 - INF γ
- antinfiammatorie: IL-6 - IL-12 - IL-8 TNF
- IL-4 - IL-10
- IL-5 - IL-13
- IL-10 - IL-10
- TFG- β 1 - IL-1ra



da Ceramita G. (modificata)
 "Gli acidi grassi essenziali in Neonatologia e Pediatria",
 Atti Congresso Nazionale:
 Acidi grassi polinsaturi omega-3, Marzo 1999

divisa in tre somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti (20).

Finocchio (*Foeniculum vulgare*): per le azioni miorilassante e spasmolitica sulla muscolatura liscia ileale, antibatterica-antimicotica in particolare su *Escherichia coli*, *Stafilococco aureo* e *Candida albicans*, antinfiammatoria e per il potere di ridurre il meteorismo a livello intestinale evidenziate in studi farmacologici sperimentali, viene usato con un certo successo (61-64). Viene consigliata l'assunzione di estratto secco nebulizzato e titolato alla dose di 10 mg/kg/die, in due somministrazioni da assumere mezz'ora circa prima dei pasti principali (31, 61, 62).

Melissa (*Melissa officinalis*): per le azioni spasmolitica, e di modulazione dell'umore con riduzione degli stati di irritabilità, nota da tempo e confermata da studi clinici, viene impiegata, come su riportato, alla dose di 8 mg/kg/die suddivisa in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti (20, 31).

- *Gastroenterite*: oltre ai comuni presidi terapeutici a scopo reidratante e dietetici, possono rivelarsi di una certa utilità: Camomilla (su riportata), Mirtillo nero, Mirtillo rosso e Zenzero.

Mirtillo nero (*Vaccinium myrtillus*): per le azioni antiossidante, che riduce lo stress ossidativo dannoso determinato dai patogeni a livello della mucosa intestinale (ma anche delle vie urinarie), e antibatterica dei composti fenolici su salmonella, stafilococchi ecc., attraverso la destabilizzazione delle membrane citoplasmatiche o per azione diretta sui batteri o per inibizione della adesione alle cellule epiteliali, evidenziate da studi farmacologici sperimentali, può risultare utile la sua somministrazione (65-73). Viene usato alla dose di 2-3 mg/kg/die di estratto

secco titolato in antocianosidi 23,8-26,8% in 2-3 somministrazioni (evidenza di grado C) (20, 31).

Mirtillo rosso (*Vaccinium macrocarpon*): per la notevole somiglianza nella composizione chimica del mirtillo rosso con quello nero, le azioni antiossidante, di riduzione del danno da stress ossidativo determinato dai patogeni a livello della mucosa intestinale e delle vie urinarie, e antibatterica, dei composti fenolici, sono verosimilmente molto simili (68, 69). In particolare per il mirtillo rosso, studi farmacologici sperimentali e clinici del suo impiego nelle infezioni recidivanti delle vie urinarie, hanno evidenziato l'inibizione in maniera irreversibile sia di *Escherichia coli* fimbriato, sia della adesione di questo alle cellule epiteliali delle vie urinarie prevenendo così il persistere o il ripetersi di tale condizione patologica (74-78). Inibizioni simili si esplicherebbero anche a livello intestinale in corso di diarrea. Può pertanto risultare utile la sua somministrazione alla dose 18-25 mg/kg/die di estratto concentrato di succo (20).

Zenzero (*Zingiber officinalis*): per le azioni antinfiammatoria, secondaria alla inibizione delle ciclo e lipo-ossigenasi, con ridotta produzione di prostaglandine e leucotrieni (Tab. 3), e antiemetica evidenziate in studi farmacologici e clinici sperimentali può essere utile contro la nausea e il vomito, sintomi alquanto frequenti in corso di gastroenterite in particolare in età pediatrica (37, 79-84). Vengono consigliate dosi di circa 7 mg/kg di estratto secco standardizzato da ripetere al bisogno ogni 4 ore o 0,5-2 g/die ogni 24 ore (20).

- *Stipsi*: consiste nell'emissione ritardata di feci in volume insufficiente e/o di aumentata consistenza. Può dipendere da cause malformative, si-

stemiche, iatrogene, psicologiche, o funzionali. Quest'ultima, detta anche stipsi primitiva, è la più frequente e dipende da errate abitudini alimentari con difetto di riempimento dell'intestino (es. dieta povera di scorie), ridotto apporto di liquidi, ridotta attività fisica, ritenzione delle feci, disturbi della motilità intestinale, peristalsi inefficace, con conseguente stasi colica, feci disidratate e dure, che formano una massa inadeguata a dilatare il retto e a generare lo stimolo all'evacuazione. ecc. In tali casi possono rivelarsi utili: glucomannano, manna, psillio biondo, psillio nero, tamarindo.

Glucomannano (*Amorphophallus konjac*): per la sua capacità di assorbire acqua e di rigonfiarsi nello stomaco determina da in lato la sensazione di pienezza per cui riduce l'appetito, e dall'altro con un meccanismo osmotico e meccanico, da luogo ad un aumento della massa fecale cosa che determina il ripristino del transito fecale fisiologico con feci più idratate e morbide senza alterare il tempo di transito intestinale (85, 86). Determina anche un'aumentata escrezione di colesterolo e sali biliari, un ridotto assorbimento intestinale e quindi azione ipocolesterolemizzante. Viene consigliato alla dose di 10-20 mg/kg/die in due somministrazioni, valutando la risposta del soggetto (20).

Manna (o Mannite) (*Fraxinus ornus*): per la presenza di D-mannitolo, levulosio, mucillagini, resine ecc. stimola la defecazione con un meccanismo di tipo osmotico. Viene consigliata alla dose di 3-5 g nei bambini fino ai 18 mesi, 10-15 g fino a tre anni e 20 g nel bambino più grande (20, 31). La manna agisce a livello intestinale.

Psillio (detto anche Psillio biondo) (*Plantago ovata*): per la presenza nei semi ma soprattutto nel loro rivesti-

mento di un alto contenuto di mucillagine può assorbire acqua per 25 volte il suo peso. L'effetto rigonfiante che ne deriva a livello intestinale rende morbide le feci, aumenta il volume, stimola la peristalsi, aumenta e normalizza il transito intestinale delle feci (20, 87-89). Studi sperimentali hanno evidenziato anche un'azione antinfiammatoria a livello intestinale e una riduzione del colesterolo totale e delle LDL (90). È indicato anche nel trattamento del colon irritabile. Viene somministrato alla dose giornaliera di 2-10 g di polvere nel bambino sotto i 12 anni e di 4-20 g al di sopra di questa età, in una o due somministrazioni con molta acqua o liquidi vari (150 ml ogni 5 g di polvere). Nel bambino più piccolo la polvere va sciolta in un po' di latte prima della colazione o della merenda a base di latte partendo da quantità in rapporto all'età e al grado di stipsi (20, 37).

Psillio nero (*Plantago psyllium*): per la composizione di mucillagine simile allo Psillio biondo (*Plantago ovata*) può assorbire una uguale quantità di acqua rendendo morbide le feci, aumentandone il volume, stimolando la peristalsi, aumentando e normalizzando il transito intestinale delle feci. Nell'adulto viene somministrato alla dose giornaliera di 10-30 g di polvere mentre nel bambino più piccolo la polvere va sciolta in un po' di latte prima della colazione o della merenda a base di latte (150 ml di liquidi ogni 5 g di polvere) partendo da quantità in rapporto all'età e al grado di stipsi (88-90). Viene usato anche nel trattamento del sovrappeso e dell'obesità (20, 37). Sono state segnalate delle ostruzioni esofagee con l'uso di Psillio granulato (37).

Tamarindo (*Tamarindus indica*): per la presenza di acidi organici (tartarico, citrico, malico) di sostanze mucillaginose e zuccheri, svolge

azione lassativa. Viene somministrato sotto forma di marmellata alla dose giornaliera di 1-2 g per anno di età (17, 91).

Piante medicinali e infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) possono interessare le basse vie dando luogo ad uretrite e cistite e le alte vie dando luogo a pielonefriti, ascessi intrarenali e perirenali.

Le IVU sono particolarmente frequenti nell'età pediatrica e nel primo anno di vita interessano soprattutto i maschi (2,5% contro 0,9% nelle femmine) per la presenza frequente di una fimosi parafisiologica e la mancata igiene, da parte della madre, del prepuzio dove lo smegma e il ristagno di minime quantità di urina possono diventare un terreno di coltura e favorire la risalita dei germi in vescica dando luogo ad IVU di solito limitate al tratto urinario basso. Successivamente per la brevità dell'uretra il sesso più colpito è quello femminile (3,5% contro 1%). Le infezioni delle vie urinarie per via ematica sono piuttosto rare ma sono relativamente più frequenti in epoca neonatale. Gli agenti patogeni più frequenti sono *Escherichia coli*, *Klebsiellae spp* e *Proteus spp*. (92).

Senza entrare in merito alla opportunità della profilassi antibiotica e della sua durata, in caso di lattante con reflusso di 1°-2° grado e senza lesioni evidenziabili ai controlli ecografici, di cistiti recidivanti o vaginiti, in particolare nelle bambine in età puberale, controllando sempre urine ed urinocoltura, valutare l'opportunità di ricorrere all'uso di Mirtillo nero, Mirtillo rosso, Uva ursina, e Malaleuca (per le vulvovaginiti).

Mirtillo nero (*Vaccinium myrtillus*) e soprattutto il **Mirtillo rosso** (*Vaccinium macrocarpon*), come su riporta-

to, per l'azione antiossidante legata alle pro-antocianidine e ai flavonoidi, che riducono lo stress ossidativo determinato dai patogeni, dannoso a livello della mucosa e favorenti il ripetersi delle IVU, svolgono un'azione antisettica urinaria (68, 69). Inoltre il Mirtillo rosso per l'inibizione in maniera irreversibile sia di *Escherichia coli* fimbriato, sia della adesione di questo alle cellule epiteliali delle vie urinarie, accentua l'azione antisettica urinaria (74-78). Il mirtillo rosso è disponibile come capsule, compresse o sciroppo contenenti un titolo in antocianidine non inferiore a 1,02-1,04%. In età pediatrica viene consigliato alla dose di 18-25 mg/kg/die e nell'adulto 500-750 mg/die di succo o 300-400 mg di estratto concentrato di succo tre volte al giorno) (20).

Uva ursina (*Arctostaphylos uva ursi*): per l'azione antibatterica esercitata, nelle urine alcaline, dai metaboliti dell'arbutina che liberano idrochinone dotato di attività antibatterica evidenziata in studi farmacologici sperimentali e clinici. Inoltre studi farmacologici sperimentali hanno evidenziato inibizione della crescita *in vitro* di vari microrganismi (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Stafilococco aureo*) ed azione antinfiammatoria (93-95). In età pediatrica viene consigliata come estratto secco alla dose di 7-10 mg/Kg in due somministrazioni, lontano dai pasti per periodi non lunghi, da associare a preparati che favoriscano l'alcalinizzazione delle urine (bicarbonato di sodio).

Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*): per l'azione antimicotica (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Microsporium canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*) e antibatterica (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafilococco aureo*, Streptococchi

ecc.) esercitata in studi farmacologici sperimentali e clinici trova indicazioni nelle vulvovaginite ma anche in molte altre patologie della pelle, delle unghie (20, 96-100). Viene consigliata per uso topico a concentrazioni non superiori al 3%, in due applicazioni al giorno (20).

Piante medicinali e sistema cutaneo

La cute è composta da uno strato superficiale, l'epidermide costituita dagli strati corneo, lucido, spinoso, granuloso e germinativo, e da uno strato profondo il derma costituito da tessuto connettivo all'interno del quale si trovano vasi, nervi, ghiandole sudoripare e sebacee, follicoli piliferi. I farmaci per una buona azione delle patologie cutanee locali e per evitare eventuali effetti sistemici, dovrebbero essere trattenuti all'interno dell'epidermide e del derma.

Acne: è dovuta all'infiammazione cronica dei follicoli pilosebacei con formazione di tappi di cheratina alle aperture dei condotti sebacei. Piccole cisti, detti comedoni, si formano nei follicoli piliferi per ritenzione di sebo e di materiale cheratinico a causa dell'ostruzione dell'orificio. Il dotto viene quindi infettato da *Propionibacterium acnes*, *Stafilococcus epidermidis* e *Pityrosporum ovale*. Il trattamento è rivolto a ridurre la produzione di sebo e la colonizzazione dei patogeni su riportati. Si usano pertanto retinoidi (tretionina, adapalene, tazarotene) per normalizzare il follicolo, ridurre l'infiammazione e aumentare la penetrazione di antimicrobici topici (benzil-perossido, clindamicina, metronidazolo): a volte bisogna ricorrere ai farmaci per via generale (92).
In ambito di prodotti fitoterapici valutare l'opportunità di ricorrere all'uso di Melaleuca e Propoli.

Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*): per l'attività antimicrobica e antinfiammatoria del suo olio essenziale su citata, dà risultati sovrapponibili al benzoilperossido, anche se raggiunti più lentamente ma con minori effetti collaterali (evidenza di grado C). La crema all'1-2% di olio essenziale va applicato due o più volte al giorno per alcuni mesi (20, 97-99). Alcuni esperti in fitoterapia consigliano per uso topico il preparato galenico sotto riportato (Tab. 4).

Propoli (*Propolis*): per la sua attività antibatterica, antiossidante e antinfiammatoria su citata, viene usata nell'acne (54, 101-104). Alcuni esperti in fitoterapia consigliano estratto secco (titolo minimo in galangina 8%) a una dose giornaliera di 8-10 mg/kg suddivisi in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti (20).

Dermatite atopica: condizione infiammatoria della cute che di solito esordisce nella prima infanzia e che, nei paesi più evoluti del mondo occidentale, è divenuta più frequente negli ultimi anni. In Italia interessa il 10-20% dei bambini e negli USA oltre il 10%. Il trattamento della dermatite atopica ha lo scopo di idratare la cute, per eliminare le fessurazioni ed evitare l'ingresso di patogeni, controllare il prurito, diminuire la colonizzazione batterica, ridurre l'infiammazione. I prodotti farmacoterapici più frequentemente utilizzati sono: Calendula, Enotera, Liquirizia.

Calendula (*Calendula officinalis*): per la sua azione antibatterica, antivirale, antinfiammatoria e immunostimolante favorisce la guarigione delle ferite (105-107). Viene usata 2-3 volte al di, come tintura, estratto fluido e unguento. Quest'ultimo contiene 2-5% di droga secca (20, 37).

Enotera (*Oenothera biennis*): per la sua azione antiallergica e antinfiammatoria dovuta alla presenza di acido gamma linolenico che favorisce la produzione di mediatori lipidici (PGE1 e LTA3) con lieve azione infiammatoria migliora il quadro cutaneo (107-110) (Tab. 3). Viene consigliata l'assunzione di 4-7 mg/Kg/die di acido gamma linolenico sotto forma di olio di enotera contenente mediamente il 7-10% di tale acido o l'applicazione sulle aree cutanee di una emulsione di acqua/olio contenente il 20% di olio di enotera (20, 29).

Liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*): per la sua azione antinfiammatoria e antiallergica svolge azione terapeutica (111-113). Alcuni esperti consigliano un preparato galenico a base di Calendula, Enotera e Liquirizia per lenire il prurito e limitare l'uso di cortisonici topici, da applicare due volte al giorno (20) (Tab. 5).

Micosi: le infezioni micotiche della cute da Miceti Lievitiformi (*Candida albicans*, *Malassazia furfur*) da Miceti Filamentosi o Muffe (*Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*), so-

Tabella 4 - Gel fitoterapico antiacne

Ingredienti	Dosaggio		
<i>Propolis</i>	Soluzione idroalcolica	FU	5 g
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Olio essenziale	Ph. Eur	5 g
Gel	q.b. a		100 g
Uso:	Applicare sul viso ben pulito 2-3 volte al giorno		

Da: Murgia V, Ventriglia G. Fitoterapia in Pediatria (20) (modificata)

Tabella 5 - Crema lenitiva per la dermatite non essudativa

Ingredienti	Dosaggio		
<i>Calendula officinalis</i>	Estratto glicolico	FU	5 cc
<i>Clycyrrhiza glabra</i>	Estratto glicolico	FU	5 cc
<i>Oenothera biennis</i>	Olio	FU	5 cc
Crema base grassa	q.b. a		100 cc

Da: Murgia V, Ventriglia G. Fitoterapia in Pediatria (20) (modificata)

no alquanto frequenti in età evolutiva (92).

I prodotti farmacoterapici più frequentemente utilizzati sono: Melaleuca e Propolis.

Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*): per l'azione antimicotica su *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassazia furfur*, *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, esercitata in studi farmacologici sperimentali e clinici trova indicazioni nelle varie forme di candidosi e di tinea, Viene usata per uso topico come crema o olio essenziale a concentrazioni pari al 3-5%, in due-tre applicazioni al giorno per almeno 30 giorni (96, 97, 100-115).

Propoli (*Propolis*): alcuni studiosi consigliano di associare la somministrazione orale giornaliera di 8-10 mg/kg suddivisi in due somministrazioni preferibilmente lontano dai pasti (20, 31).

Piante medicinali e malattie infiammatorie

L'infiammazione è una normale reazione di difesa dell'organismo nei confronti di agenti infettivi, tossici, metabolici lesivi per la sua integrità. Nel momento in cui l'organismo inizia la reazione di difesa attraverso mediatori preformati quali istamina e 5-idrossitriptamina (5-HT), mediatori lipidici, sintetizzati in pochi minuti, quali prostaglandine, leucotrieni e PAF (Tab. 3), e citochine infiammatorie, cioè proteine sintetiz-

zate in poco più di 30 minuti quali interleuchine, Tumor Necrosis Factor alfa ecc., programma anche la sua risoluzione. Quando questo non avviene si va verso una malattia infiammatoria cronica (108).

I prodotti farmacoterapici più frequentemente utilizzati per ora solo nell'adulto sono: Arnica, Artiglio del diavolo, Piante contenenti acidi grassi essenziali.

Arnica (*Arnica montana*): per la sua azione antinfiammatoria (inibisce le ciclossigenasi e quindi la sintesi di PG e LT) confermata da studi farmacologici sperimentali e clinici viene usata nei dolori da artrosi (108, 116, 117). Si usa come unguento contenente non più del 15% di olio di arnica o olio di arnica ottenuto per macerazione di una parte di arnica e cinque parti di olio vegetale (17).

Artiglio del diavolo (*Harpagophytum procumbens*): per la sua azione antinfiammatoria (sembra attraverso l'inibizione delle lipossigenasi nella sintesi dei leucotrieni) confermata da studi farmacologici e clinici viene usato nelle artrosi e osteoartriti (118-121) (Tab. 3). Si usa l'estratto acquoso contenente arpagoside al 2-8% (17).

Piante contenenti acidi grassi essenziali: per il loro contenuto di acido gamma linolenico e acidi grassi omega-3 (Olio di Borragine, Olio di Ribes nero) intervengono nella cascata metabolica dei mediatori lipidici, delle prostaglandine, dei leucotrieni, delle lipossine, delle resolvine

e delle protectine. Possono rivelarsi utili in tutti i processi infiammatori cronici ma il loro dosaggio deve essere adeguato cosa non facile da raggiungere con droghe vegetali se si escludono le alghe marine (17, 121-123).

Prescrizione dei prodotti fitoterapici, interazioni ed effetti avversi

L'effetto benefico, cioè l'efficacia di un prodotto fitoterapico, è correlato alla quantità di principio/i attivo/i presente/i e ritenuto/i più importanti ai fini terapeutici nelle confezioni vendute al pubblico, quantità che viene indicata da una percentuale chiamata "titolo".

Per tali motivo i prodotti del commercio, per rendere più semplice ed immediata l'utilizzazione ed il controllo della qualità/quantità dei principi attivi, sia da parte del medico o del farmacista che danno il loro consiglio, sia da parte del paziente, dovrebbero riportare il contenuto in milligrammi di sostanze attive presenti in ciascuna confezione e nella singola unità posologica (mg/ml in caso di sciroppi, e mg per compressa, fialetta monodose, opercolo, ecc.) e la dose (quantità minima, fissata dalla Farmacopea), da assumere giornalmente per ottenere un'adeguata attività terapeutica (Tab. 6). Questi dati dovrebbero essere riportati anche da tutti i prodotti, contenenti droghe vegetali, venduti come "integratori alimentari". Purtroppo nonostante la legge preveda la titolazione per tali prodotti per cui sarebbe possibile stabilire la loro corretta somministrazione (quantità, frequenza di assunzione e durata) per ottenere gli effetti terapeutici desiderati, mancano i controlli a monte della catena produttiva per cui ci si basa solo sull'onestà del produttore

che a volte manca come emerge da studi internazionali.

Grazie alla titolazione è possibile standardizzare i prodotti, in modo che il loro contenuto sia sempre uguale, con ovvi vantaggi per la costanza e la riproducibilità dell'effetto terapeutico. La standardizzazione dovrebbe però riguardare tutti i principi attivi per la normale tendenza alla variabilità dei prodotti naturali dovuta a svariati fattori già riportati (provenienza, condizioni di coltivazione, clima, tempo di raccolta, trattamento ecc.).

Va infine di nuovo sottolineato che l'origine naturale dei farmaci fitoterapici e quindi anche di quelli contenuti negli "integratori alimentari", non è una garanzia di sicurezza, come da molti ritenuto, e non li rende esenti da pericoli. In realtà gli effetti avversi o tossici, secondari alla loro assunzione sono frequenti ed ascrivibili non solo alla dose utilizzata, ma anche a cattiva qualità del prodotto impiegato, alla inadeguata preparazione, a contaminazione della pianta con pesticidi, metalli pesanti, muffe, aflatossine, prodotti tossici per la conservazione non ottimale (Tab. 7).

Tutt'altro che rare poi sono le interazioni sfavorevoli tra prodotti "naturali" e terapie che il soggetto sta assumendo per la frequente tendenza ad integrare i prodotti fitoterapici con i farmaci convenzionali (17, 20, 25, 29).

Da varie indagini è infatti emerso che molte persone fanno ricorso a medicine "naturali", usando contemporaneamente farmaci di sintesi. Oltre la metà dei soggetti ritiene che i prodotti fitoterapici non possano dar luogo ad effetti negativi e comunque non consultano nemmeno il medico curante prima di iniziare la terapia anche perché ritenuto non competente in materia (17, 20).

Tabella 6 - Informazioni indispensabili in ogni confezione contenente prodotti fitoterapici

- 1) Nome botanico in latino e nome comune della droga vegetale utilizzata
- 2) Nome dei principali principi attivi.
- 3) Titolo espresso in % del/i componenti fitoterapici più importanti
- 4) Indicazioni terapeutiche.
- 5) Posologia, modalità e durata della somministrazione.
- 6) Quantità totale espressa in mg del/i componenti fitoterapici della confezione
- 7) Quantità in mg del/i componenti fitoterapici presente nella forma farmaceutica (compressa, ml, polvere ecc.)
- 8) Possibili effetti collaterali, controindicazioni, rischi da sovradosaggio ed eventuali incompatibilità.
- 9) Data di scadenza del prodotto.
- 10) Produttore e distributore

Tabella 7 - Esempi di effetti tossici da iperdosaggio di prodotti fitoterapici

- Belladonna T.M. ottimo antispastico viscerale, azione ganglioplegica in dosi elevate; è controindicata in caso di glaucoma o di sofferenza prostatica
- Solidago T.M. ottimo rimedio nel trattamento della litiasi urinaria, notevolmente nefrotossico in caso di iperdosaggio
- Arnica T.M. riduce le emorragie e favorisce le cicatrizzazioni; ad alte dosi provoca spossatezza e grave astenia.

In realtà le piante medicinali contenendo sostanze chimiche, come influenzano le funzioni fisiologiche dell'organismo umano a scopo terapeutico, così possono interagire con i farmaci convenzionali, a livello farmacocinetico o farmacodinamico.

Nonostante alcuni studiosi ritengano che "le interazioni fitocomplesso-farmaco di sintesi siano molto verosimilmente meno frequenti e meno pericolose perché il profilo farmacologico della pianta medicinale è in genere più debole di quello del farmaco di sintesi" (17), la prescrizione contemporanea di più farmaci è un evento frequente per cui la possibilità che si verifichino interazioni è piuttosto elevata (Tab. 8).

Considerazioni conclusive

Dall'inizio della vita dell'uomo sulla terra, le piante sono state utilizzate oltre che come riparo, nutrimento, vestiario, utensili, fonte di calore, be-

vande, anche come "medicine" contro ogni condizione patologica. Non a caso i primi scritti di medicina fanno riferimento alle azioni medicamentose e curative delle piante, utilizzate prima in base all'osservazione e all'esperienza diretta poi, in particolare negli ultimi due secoli, in modo sempre più razionale e scientifico.

La fitoterapia è così passata da una fase prettamente empirica, in certi periodi avvolta da un alone di magia, ad una fase scientifica, botanica e medica, riguardante la semina, la concimazione, la disinfestazione da parassiti, il rispetto del ciclo biologico, la raccolta, le analisi chimiche dei vegetali, la sperimentazione su animali e quindi con veri e propri studi farmacologici e clinici.

Grazie alla crescente attenzione di studiosi e ricercatori privi di pregiudizi e rispettosi del rigore metodologico della medicina classica, dopo tanti millenni, la fitoterapia sta lentamente superando l'empirismo per

Tabella 8 – Esempi di eventi avversi per interazioni fra erbe medicinali-farmaci

- Diminuite concentrazioni ematiche di prednisolone quando questo viene assunto unitamente al prodotto di erbe cinesi xiao chai hu tang (*sho-saiko-to*)
- Diminuito effetto anticoagulante quando la warfarina si combina con tè verde (*Thea sinensis*)
- Diminuite concentrazioni di fenitoina se combinata con sciroppo Ayurvedico Shankhapushpi
- Diminuita disponibilità di amitriptilina, ciclosporina, digossina, indinavir, teofillina quando questi farmaci sono combinati con iperico (*Hypericum perforatum*)
- Aumentato rischio di ipertensione quando gli antidepressivi triciclici sono combinati con yohimbina (*Pausinystalia yohimbe*)
- Aumentata azione dei corticosteroidi orali e topici quando sono combinati con l'assunzione di liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*)
- Aumentato rischio di sanguinamento quando aspirina o ibuprofene sono combinati con ginkgo (*Ginkgo biloba*)
- Aumentato rischio di effetti extrapiramidali quando farmaci neurolettici sono combinati con l'assunzione di noce di betel (*Areca catechu*)
- Aumentato rischio di sanguinamento se la warfarina si combina con aglio (*Allium sativum*), danshen (*Salvia miltiorrhiza*), dong quai (*Angelica sinensis*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon*)
- Aumentato rischio di ipertensione arteriosa se diuretici tiazidi sono combinati con ginkgo (*Ginkgo Biloba*)
- Lieve sindrome serotoninica in pazienti quando sono combinati iperico (*Hypericum perforatum*) con inibitori della ricaptazione della serotonina (quindi potenziamento)
- Induzione di fase maniacale in pazienti depressi quando sono combinati antidepressivi con ginseng (*Panax ginseng*)

divenire una “scienza medica moderna”. In tale ottica, rappresenta una vera e propria risorsa per la tutela della salute.

I notevoli progressi sulla sicurezza e sugli effetti terapeutici di molti prodotti fitoterapeutici ha indotto importanti istituzioni quali l'OMS e l'ESCOP a compilare delle schede per l'uso terapeutico di un discreto numero di droghe vegetali mentre il National Institute of Health (NIH) ha pubblicato una lista di droghe vegetali per impieghi terapeutici, redatta dal Natural Standard Research Collaboration, che cerca di rispettare le norme della “medicina basata sulle evidenze” anche se mancano spesso quei criteri di certezza che oggi sono ritenuti indispensabili per i farmaci di sintesi (17, 19, 20, 25). Il percorso verso la certezza dell'efficacia terapeutica del fitocomplesso

delle piante medicinali, si dimostra però particolarmente arduo per la difficoltà di evidenziare quali e quanti sono i componenti con azione terapeutica in una pianta medicinale, le molteplici possibili interazioni che intercorrono fra loro, la variabilità della loro composizione chimica dovuta a fattori che partono dal luogo dove vive la pianta, alle condizioni climatiche, al tempo di raccolta, alle modalità di conservazione e di lavorazione ecc., all'incertezza della bioequivalenza di estratti di una stessa pianta, standardizzati allo stesso titolo dello stesso marker, e dal fatto che i risultati delle singole ricerche e sperimentazioni sono riferiti solo alla specifica droga. Infine è possibile che la precisione del titolo degli estratti standardizzati sulla base di una classe chimica diminuisca con l'aumentare del numero dei

composti presenti nel fitocomplesso e che un estratto possieda caratteristiche farmacologiche e terapeutiche complessive differenti da quelle dei principali singoli costituenti chimici (124, 125).

Tale percorso è reso poi ancora più difficile dalla necessità di enormi risorse economiche, di studiosi e ricercatori esperti e dal frequente ricorso, acritico e non guidato da medici o farmacisti esperti ma solo per “sentito dire”, al “naturale che fa sempre bene”. Vengono così usati prodotti dei quali spesso non si conoscono né i componenti, né i criteri di qualità di produzione e, ancor meno, le basi scientifiche su cui si fondano le supposte azioni benefiche con risultati che possono generare errate concezioni sui prodotti fitoterapici e non rare reazioni avverse (17, 19, 20, 30, 38).

Per quanto ora riportato alcuni distinguono oggi i prodotti fitoterapici in tre gruppi (124):

- preparati aventi un'efficacia dimostrata: di essi si conoscono i principi attivi, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e i dosaggi necessari;
- preparati con efficacia probabile, ma non chiaramente dimostrata da trials clinici rigorosi: contengono sostanze farmacologicamente attive sulla base delle quali vengono standardizzati. È difficile per questi definire il dosaggio ottimale;
- preparati d'impiego tradizionale consolidato ma con efficacia terapeutica incerta dei quali non sono stati individuati i principi farmacologicamente attivi: possono pertanto essere utili in disturbi di lieve entità e le modalità del loro impiego dovrebbero rispecchiare fedelmente l'uso tradizionale.

In mancanza di una convincente evidenza di efficacia e nell'attesa che la ricerca dia un quadro completo della

costituzione complessiva di molti fitocomplessi, l'esperienza empirica maturata in un lungo periodo su tali prodotti vegetali unitamente alla standardizzazione e alle metodiche gascromatografiche più progredite, rappresentano al momento l'unico sistema per consentire il loro impiego. Compito pertanto del medico, ed in particolare del pediatra, è quello di seguire l'evoluzione delle conoscenze in ambito di fitoterapia per i molteplici aspetti positivi che si possono ottenere da una prescrizione di qualità cioè di prodotti la cui efficacia è dimostrata da studi clinici evitando così i possibili effetti avversi (17, 20, 30-32, 38, 126).

Con tale rigore scientifico la fitoterapia può operare sinergicamente alla medicina tradizionale.

Bibliografia

- Castiglioni A. Incantesimo e magia. Mondadori, Milano, 1934.
- Benigni R, Capra C, Cattorini PE. Piante Medicinali – Chimica farmacologia e terapia. Inverni & Della Beffa – Milano 1971.
- Busacchi V. Storia della Medicina Patron 1973.
- Erodoto. Storie. Mondadori, Milano, 1988.
- Dousset JC. Storia dei medicamenti e dei farmaci, con introduzione di W. Sannita, ECIG, Genova, 1989.
- Celso AC. Della medicina, I, Proemium. Sansoni, Firenze, 1990.
- Sterpellone L. Dagli Dei al DNA. L'affascinante cammino della medicina nei secoli. Antonio Delfino Editore Roma 1993.
- Caramia G. I presidi farmacoterapici nei secoli: evoluzione storica. *Giorn It Inf Ped* 2005; 7: 57- 96.
- Frazer JC. The golden bough. A study in magic and religion. Papermac, London, 1994.
- Major RH. Storia della medicina. Sansoni, Firenze, 1959.
- Grmek MD. La vita, le malattie e la storia. Di Renzo, Roma, 1998.
- Koelbing H.. Storia della terapia medica. Ciba Geigy Edizioni 1989.
- Caramia G. L'antibiotico terapia. Un'avventura nella storia della medicina. Atti 8° Congresso Nazionale Gruppo di Studio di Pediatria Ospedaliera. Napoli 27-29 Gennaio 2000; 87-98.
- Meneghetti E. Farmacologia. Padova – CEDAM 1952.
- Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. Third Edition. The Macmillan Company, 1965.
- Firenzuoli F, Gori L. Priorities in herbal medicines. *BMJ* 2000; 321: 395-96.
- Capasso F, Grandolini G, Izzo AA. Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali. Springer Ed. 2006.
- Firenzuoli F, Corti G, Gori L. Phytotherapy: complementary medicine or medicine? *BMJ* 2000; 321: 683-86.
- Federici E, Multari G, Gallo FR, Palazzino G. Herbal drugs: from traditional use to regulation. *Ann Ist Super Sanita* 2005; 41: 49-54.
- Murgia V, Ventriglia G. Fitoterapia in pediatria. Masson Ed. 2006.
- Frias Z. ENEA, Relazione in occasione della Giornata di Studio del Gruppo Scientifico Italiano Studi e Ricerche. Milano, 12 maggio 2004.
- Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, Simon HK. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics* 2003; 111: 981-5.
- Lin YC, Bioteau AB, Ferrari LR, et al. The use of herbs and complementary and alternative medicine in pediatric preoperative patients. *J Clin Anesth* 2004; 16: 4-6.
- Sibinga EM, Ottolini MC, Duggan AK, et al. Parent-pediatrician communication about complementary and alternative medicine use for children. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 367-73.
- World Health Organization. Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional, complementary and alternative medicine. 2004 January. Geneva: WHO; 2004. <http://www.who.int/medicines>
- Giachetti D, Monti L. Piante medicinali in Fitoterapia. *Ann Ist Super Sanità* 2005; 41: 17-22.
- Dobrilla G, Coruzzi G. Fitoterapia Erbe medicinali tra evidenze d'efficacia ed effetti indesiderati. Il Pensiero Scientifico Editore 2005.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). Monographs on medical use of plant drugs. www.escop.com
- The American Botanical Council (ABC). www.herbmed.org
- WHO. Monographs Selected medicinal plants. Vol. I (1999), Vol. II (2002). Geneva:WHO (Ed. It) SIFIT. Monografie di Piante Medicinali. 2002, 2003.
- Sannia A. Fitoterapia Moderna. Terapia e Pratica. Milano: SEP Editrice, 2003.
- Murgia V. Trattamento fitoterapico dell'insonnia nell'infanzia. Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia. Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007; 25.
- Hanus M, Lafon J, Mathieu M, et al. Double-blind, randomised, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (Crataegus oxyacantha ed Eschscholtzia californica) and magnesium in mild-to moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 63-71.
- Pereira P, Tysca D, Oliveira P, et al. Neuro-behavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid. *Pharmacol Res* 2005; 52: 199-203.
- Kennedy DO, Scholey AB. The psychopharmacology of European herbs with cognition-enhancing properties. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 4613-23.
- Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, et al. Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 808-10.
- de Castro PC, Hoshino A, da Silva JC, et al. Possible anxiolytic effect of two extracts of Passiflora quadrangularis L. in experimental models. *Phytother Res* 2007; 21: 481-4.
- ESCOP. Monographs on medical use of plant drugs. European Scientific Cooperative on Phytotherapy II Ed. 2003.
- Fernandez S, Wasowski C, Paladini AC, et al. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 399-404.
- Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, et al. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 57-64.
- Simmen U, Saladin C, Kaufmann P, et al. Preserved pharmacological activity of hepatocytes-treated extracts of valerian and St. John's wort. *Planta Med* 2005; 71: 592-8.
- Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED, et al. Pharmacokinetics of valerianic acid after administration of valerian in healthy subjects *Phytother. Res* 2005; 19: 801-3.
- Fernandez SP, Wasowski C, Loscalzo LM, et al. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *Eur J Pharmacol* 2006; 539: 168-76.
- Sharma S, Thawani V, Hingorani L, et al. Pharmacokinetic study of 11 -Keto beta-Boswellic acid. *Phytomedicin* 2004; 1 1: 255-60.
- Roy S, Khanna S, Shah H, et al. Human genome screen to identify the genetic basis of the anti-inflammatory effects of Boswellia in microvascular endothelial cells. *DNA Cell Biol* 2005; 24: 244-55.
- Roy S, Khanna S, Krishnaraju AV, et al. Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory

- Boswellia. *Antioxid Redox Signal*. 2006; 8: 653-60.
47. Goel V, Lovlin R, Barton R, et al. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 75-83.
 48. Goel V, Lovlin R, Chang C, et al. A proprietary extract from the echinacea plant (*Echinacea purpurea*) enhances systemic immune response during a common cold. *Phytother Res* 2005; 19: 689-94.
 49. Linde K, Barrett B, Wolkart K, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CDOO0530.
 50. Schoop R, Klein P, Suter A, et al. Echinacea in the prevention of induced rhinovirus colds: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 174-83
 51. Suleyman H, Mshvildadze V, Gepdiremen A, et al. Acute and chronic antiinflammatory profile of the ivy plant, *Hedera helix*, in rats. *Phytomedicine* 2003; 10: 370-4.
 52. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Suleyman H, et al. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-ederin, hed-erasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchi-side-F in carragenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005; 12: 440-4.
 53. Tan-No K, Nakajima T, Shoji T, et al. Anti-inflammatory effect of propolis through inhibition of nitric oxide production on carrageenin-induced mouse paw edema. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 96-9.
 54. Scazzocchio F, D'Auria FD, Alessandrini D, et al. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res* 2006; 161: 327-33.
 55. Cohen HA, Varsano I, Kahan E, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 217-21.
 56. Tabanca N, Ma G, Pasco DS, et al. Effect of essential oils and isolated compounds from *Pimpinella* species on NF-kappaB: a target for antiinflammatory therapy. *Phytother Res* 2007; 21: 741-5.
 57. Tirapelli CR, de Andrade CR, Cassano AO, et al. Antispasmodic and relaxant effects of the hidroalcoholic extract of *Pimpinella anisum* (Apiaceae) on rat anococcygeus smooth muscle. *J Ethnopharmacol* 2007; 110: 23-9.
 58. Kosalec I, Pepeljnjak S, Kustrak D. Antifungal activity of fluid extract and essential oil from anise fruits (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae). *Acta Pharm* 2005; 55: 377-85.
 59. Ramos-e-Silva M, Ferreira AF, Bibas R, et al. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 612-7.
 60. McKay DL, Blumberg JB. A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytother Res* 2006; 20: 519-30.
 61. Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, et al. The effect of fennel (*Foeniculum Vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med* 2003; 9: 58-61.
 62. Boskabady MH, Khatami A, Nazari A. Possible mechanism(s) for relaxant effects of *Foeniculum vulgare* on guinea pig tracheal chains. *Pharmazie* 2004; 59: 561-4.
 63. De Marino S, Gala F, Borbone N, et al. Phenolic glycosides from *Foeniculum vulgare* fruit and evaluation of antioxidative activity. *Phytochemistry* 2007; 68: 1805-12.
 64. Capasso R, Savino F, Capasso F. Effects of the herbal formulation ColiMil(R) on upper gastrointestinal transit in mice in vivo. *Phytother Res* 2007; 21: 999-1101.
 65. Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Alakomi HL, et al. Bioactive berry compounds—novel tools against human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol* 2005; 67: 8-18.
 66. Nohynek LJ, Alakomi HL, Kahkonen MP, et al. Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens. *Nutr Cancer* 2006; 54: 18-32.
 67. Seeram NP, Adams LS, Zhang Y, et al. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 9329-39.
 68. Heinonen M. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics - a Finnish perspective. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 684-91.
 69. Levi N. Fitoterapia e stress ossidativo nel bambino. *Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007; 27.*
 70. Alakomi HL, Puupponen-Pimia R, Aura AM, et al. Weakening of salmonella with selected microbial metabolites of berry-derived phenolic compounds and organic acids. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3905-12.
 71. Choi EH, Ok HE, Yoon Y, et al. Protective effect of anthocyanin-rich extract from bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) against myelotoxicity induced by 5-fluorouracil. *Biofactors* 2007; 29: 55-65.
 72. Yao Y, Vieira A. Protective activities of *Vaccinium* antioxidants with potential relevance to mitochondrial dysfunction and neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2007; 28: 93-100.
 73. Milbury PE, Graf B, Curran-Celentano JM, et al. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2343-9.
 74. Di Martino P, Aquile R, David K, et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. *World J Urol* 2006; 24: 21-7.
 75. Valentova K, Stejskal D, Bednar P, et al. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 3217-24.
 76. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 732-7.
 77. Gupta K, Chou MY, Howell A, et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J Urol* 2007; 177: 2357-60.
 78. Miniati S, Materassi M. Studio clinico sull'utilizzo di un macerato glicemico di mirtillo a bassa concentrazione alcolica in ambito pediatrico. *Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia. Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007; 39.*
 79. Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother Res* 2006; 20: 764-72.
 80. Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 1. *Curr Oncol* 2006; 13: 14-26.
 81. Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-Part 2. *Curr Oncol* 2006; 13: 99-107.
 82. Lantz RC, Chen GJ, Sarihan M, et al. Effect of extracts from ginger rhizome on inflammatory mediator production. *Phytomedicine* 2007; 14: 123-8.
 83. Shukla Y, Singh M. Cancer preventive properties of ginger: a brief review. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 683-90.
 84. Valentini S. Possibili applicazioni dello *Zingiber officinalis* in terapia pediatrica. *Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia. Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007; 26.*
 85. Staiano A, Simeone D, Del Giudice E et al. Effect of the dietary fiber glucomannan on chronic constipation in neurologically impaired children. *J Pediatr* 2000; 136: 41-5.
 86. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fi-

- ber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004; 113: 259-64.
87. Bouchoucha M, Faye A, Savarieau B, et al. Effect of an oral bulking agent and a rectal laxative administered alone or in combination for the treatment of constipation. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 438-43.
 88. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1161-6.
 89. Food and Drug Administration, HHS. Laxative drug products for over-the-counter human use; psyllium ingredients in granular dosage forms. Final rule. *Fed Regist* 2007; 72: 14669-74.
 90. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. et al. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1161-6.
 91. Imam S, Azhar I, Hasan MM, et al. Two triterpenes lupanone and lupeol isolated and identified from *Tamarindus indica* linn. *Pak J Pharm Sci* 2007; 20: 125-7.
 92. Caramia G, Ruffini E, Fanos V. *Infezioni e farmacoterapia pediatrica*. IV ed. - Biomedica Ed. 2007.
 93. Siegers C, Bodinet C, Ali SS, Siegers CP. Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine* 2003; 10 Suppl 4: 58-60.
 94. Quintus J, Kovar KA, Link P, et al. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005; 71: 147-52.
 95. Blaut M, Braune A, Wunderlich S, Sauer P, et al. Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1940-7.
 96. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 467-9.
 97. Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, et al. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 158.
 98. Ferrini AM, Mannoni V, Aureli P, et al. *Melaleuca alternifolia* essential oil possesses potent anti-staphylococcal activity extended to strains resistant to antibiotics. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 539-44.
 99. Papadopoulos CJ, Carson CF, Hammer KA, et al. Susceptibility of pseudomonads to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and components. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 449-51.
 100. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 50-62.
 101. Stepanovic S, Antic N, Dakic I, et al. In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res* 2003; 158: 353-7.
 102. Pepeljnjak S, Kosalec I. Galangin expresses bactericidal activity against multiple-resistant bacteria: MRSA, *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 240: 111-6.
 103. Fernandes Junior A, Balestrin EC, Betoni JE, et al. Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 563-6.
 104. Lu LC, Chen YW, Chou CC. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 2005; 102: 213-20.
 105. Basch E, Bent S, Foppa I, et al. Natural Standard Research Collaboration. Marigold (*Calendula officinalis* L.): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother* 2006; 6: 135-59.
 106. Ukiya M, Akihisa T, Yasukawa K, et al. Anti-inflammatory, anti-tumor-promoting, and cytotoxic activities of constituents of marigold (*Calendula officinalis*) flowers. *J Nat Prod* 2006; 69: 1692-6.
 107. Talhouk RS, Karam C, Fostok S, et al. Anti-inflammatory bioactivities in plant extracts. *J Med Food* 2007; 10: 1-10.
 108. Hamburger M, Riese U, Graf H, et al. Constituents in evening primrose oil with radical scavenging, cyclooxygenase, and neutrophil elastase inhibitory activities. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5533-8.
 109. Zaugg J, Potterat O, Plescher A, et al. Quantitative analysis of anti-inflammatory and radical scavenging triterpenoid esters in evening primrose seeds. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 6623-8.
 110. Caramia G, Fanos V. Mediatori lipidici infezioni, ed infiammazioni: evoluzione delle conoscenze e prospettive terapeutiche. *Giorn It Inf Ped* 2007; 9: 15-27.
 111. Saedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 153-7.
 112. Takahashi T, Takasuka N, Iigo M, et al. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, reduces prostaglandin E2 and nitric oxide, causes apoptosis, and suppresses aberrant crypt foci development. *Cancer Sci* 2004; 95: 448-53.
 113. Shin YW, Bae EA, Lee B, et al. In vitro and in vivo antiallergic effects of *Glycyrrhiza glabra* and its components. *Planta Med* 2007; 73: 257-61.
 114. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal activity of the components of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *J Appl Microbiol* 2003; 95: 853-60.
 115. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. Antifungal effects of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and its components on *Candida albicans*, *Candida glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1081-5.
 116. Tekko IA, Bonner MC, Bowen RD, et al. Permeation of bioactive constituents from *Arnica montana* preparations through human skin in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 1167-76.
 117. Widrig R, Suter A, Saller R, et al. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. *Rheumatol Int* 2007; 27: 585-91.
 118. Brendler T, Gruenwald J, Ulbricht C, et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother* 2006; 6: 89-126.
 119. Brien S, Lewith GT, McGregor G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 981-93.
 120. Grant L, McBean DE, Fyfe L, et al. A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytother Res* 2007; 21: 199-209.
 121. Fiebich BL. The potential of standardised phytochemicals as novel anti-inflammatory agents: the pleiotropic anti-inflammatory effects of Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*). *Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia. Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007*; 16.
 122. Caramia G. Gli acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6: dalla loro scoperta alle prospettive terapeutiche. *Atti 6° Convegno Nazionale "Acidi grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti" 2007*: 105-8.
 123. Caramia G. Omega-3: dall'olio di fegato dei merluzzi alla nutrigenomica. *Atti 6° Convegno Nazionale "Acidi grassi Omega-3, CLA e Antiossidanti" 2007*: 160-1.
 124. Mazzanti G. Considerazioni farmacologiche sull'uso di preparati a base di piante medicinali. *Ann Ist Super Sanità* 2005; 41: 23-26.
 125. Turner RB. Studies of "natural" remedies for the common cold: pitfalls and pratfalls. *CMAJ* 2005; 173: 1051-2.
 126. Schilcher H. Il ruolo della fitoterapia in Pediatria. *Atti XIII Congresso Nazionale di Fitoterapia Tirrenia (PI) 1-3 Giugno 2007*; 24.