

PRODOTTI NATURALI E SNC

- Induttori del sonno -> passiflora, lavanda, valeriana, melissa
- Antidepressivi -> hypericum, ginseng
- Contro invecchiamento cerebrale -> curcuma, ginko biloba
- Tonici stimolanti -> caffeina

- I requisiti fondamentali di un prodotto vegetale ->

Tenere in considerazione la pluralità del fitocomplesso; è prevedibile l'interazione di più componenti attivi con diversi bersagli biologici; Sono prodotti in cui è contenuta miscela di sostanze, possono esserci tanti principi attivi

Valutare la titolazione dei principi attivi, che devono avere una concentrazione tale da poter esercitare l'attività farmacologica -> efficacia

Titolare la presenza di molecole che possano compromettere la sicurezza del prodotto vegetale -> sicurezza.

- DEPRESSIONE E IPOTESI MONOAMINERGICA ->

La depressione sarebbe causata da un deficit di neurotrasmettitori monoaminergici (noradrenalina, serotonina, dopamina)

La deplezione di neurotrasmettitori può indurre uno stato depressivo (es. In seguito ad un'alimentazione povera di triptofano)

L'inibizione del metabolismo o il blocco della ricaptazione di 5HT e/o NE e il conseguente aumento della loro concentrazione sinaptica migliorano i sintomi della depressione.

Sulla base di queste evidenze, oggi è noto che farmaci\ prodotti naturali che possono aumentare i livelli di neurotrasmettitori migliorano la depressione. Prodotti naturali con queste proprietà sono ->

1. HYPERICUM PERFORATUM L. (IPERICO)

DROGA: foglie e sommità fiorite

TITOLO: la droga deve contenere non meno dello 0.08% di ipericina calcolata rispetto alla droga secca.
ESCOP (European Scientific Committee On Phytotherapy)

ESTRATTO SECCO TITOLATO:

- IPERICINA 0.1-0.3%;
- IPERFORINA, circa 6%;
- FLAVONOIDI non meno del 6%, espressi come rutina. I flavonoidi non hanno attività antidepressiva, ma servono per mantenere la struttura dell'iperforina -> flavonoidi fanno da antiossidanti

Hanno fatto diversi studi su questa pianta, hanno dimostrato che l'estratto secco di iberico ha proprietà antidepressive. Hanno fatto test su animali confrontando l'effetto con i farmaci tradizionali. Si è dimostrato efficacie nei casi di depressione acuta.

I principali ambiti di utilizzo dell'iberico nell'uomo sono per la depressione, per gli stati d'ansia e per l'insonnia. Per lo stato depressivo, abbiamo sia evidenze che studi clinici, per gli stati d'ansia non abbiamo studi clinici, per l'insonnia viene usato solo nella medicina tradizionale. Evidenze scientifiche sono presenti solo per la depressione.

- **Meccanismo d'azione ->**

TRASMISSIONE CATECOLAMINERGICA: diminuzione della ricaptazione di noradrenalina e dopamina, con conseguente miglioramento della trasmissione catecolaminergica;

TRASMISSIONE SEROTONINERGICA: diminuzione della ricaptazione di serotonina e aumento della densità e del numero dei recettori serotoninergici;

ATTIVAZIONE DEI RECETTORI DEL GABA A, anche se iberico agisce in maniera secondaria su questo recettore

Iberico è presente come estratto. ESTRATTO IN CO₂ E' MOLTO PIU' ATTIVO DELL'ESTRATTO MeOH

Ha effetto multi target, più meccanismi d'azione che convergono all'azione antidepressiva.

Oltre che all'effetto sui singoli neurotrasmettitori, iberico ha anche azione inibitoria sulle MAO -> impedisce degradazione di catecolammine

Ha anche attività antiinfiammatoria, inibisce la citochine pro-infiammatorie.

- **Dosaggio e posologie ->**

È stato approvato come farmaco antidepressivo. Può essere in commercio come ->

ESTRATTI IDROALCOLICI (50-60% EtOH)

DROGA: 2-4 g/die (oppure 0.2-1 mg ipericina)

INFUSO: 2-4 g in 150 ml acqua bollente. Lasciare in infusione per 5-10 minuti, quindi filtrare. quantità di principi attivi non precisa in questa formulazione

ESTRATTO SECCO: 300-900 mg/die, 900 è come farmaco, 300 come integratore. Quantità di principi attivi titolata

TINTURA MADRE: 50 gocce tre volte al giorno

- **Tossicità ->**

AZIONE FOTOSENSIBILIZZANTE: si manifesta a dosaggi 30 volte superiori rispetto a quelli utilizzati a scopo terapeutico (rossore, prurito, edema). Può manifestarsi anche in caso di abuso prolungato nel tempo. Questo effetto è dovuto all' ibericina, che viene attivato col sole e produce sostanze ossidanti e ROS

INTERAZIONIFARMACOLOGICHE: è il prodotto naturale che presenta le maggiori interazioni coi farmaci. Hypericum perforatum è un induttore enzimatico: attiva diversi isoenzimi del CYP450, fra cui CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4.

Numerosissime interazioni segnalate:

- ciclosporine che in presenza di iberico lascia più velocemente il corpo; ciclosporina è immunodepressore, quindi sono stati descritti casi di rigetto d'organo quando il paziente prendeva ciclosporine e iberico
- indinavir, con iberico diminuiscono le C plasmatiche
- SSRI, che sono inibitori selettivi del reuptake di serotonina. Un uso concomitante con iberico porta a sindrome serotoninergica, azione serotoninergica troppo potente, può essere anche fatale
- Metadone, che diminuisce la sua C con iberico
- Pillola anticoncezionale, iberico (si come farmaco che come integratore) inibisce il suo effetto
- Warfarin, interazione porta a diminuzione dell'effetto anticoagulante

2. ZAFFERANO ->

Proprietà Antidepressive

Crocus sativus L. (Iridaceae) è una pianta erbacea perenne con bulbo e fiori color lilla, originaria dell'area del Mediterraneo;

Coltivata in Iran, Spagna, Nord Africa, ma anche in Italia (coltivazioni più note in Abruzzo e Sardegna);

Droga: stimmi (o stigmi), di colore rosso mattone e lunghi mediamente 2-4 cm; droga molto costosa (occorrono 100000 fiori per ottenere 1 kg di droga); molti casi di sofisticazione, tra cui spiccano la curcuma e la calendula (se in polvere);

I principali componenti sono i carotenoidi tra cui crocetina (non h componente zuccherina) e crocina. Altre molecole importanti sono picrocrocina, un glicoside presente fino al 6%. Abbiamo anche safranale, terpene aldeidico presente nell'olio essenziale; safranale è responsabile dell'aroma della droga.

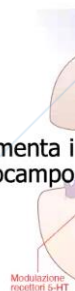
- Meccanismo d'azione ->

Crocus sativus L. agisce aumentando i livelli di serotonina, dopamina e noradrenalina inibendone la ricaptazione a livello pre-sinaptico;

Inibizione degli enzimi MAO;

Il trattamento in vivo dell'estratto acquoso per 21 giorni aumenta i livelli di BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) nell'ippocampo di ratto;

Il BDNF è una neurotrofina che agisce a livello neuronale aumentando la sopravvivenza dei neuroni e favorendo la crescita e il buon funzionamento di neuroni e sinapsi.



Diversi studi clinici hanno evidenziato effetti dello zafferano quando vengono somministrate quantità tra 15-30 mg di estratto.

Hanno confortato zafferano con farmaci di riferimento, si evidenzino miglioramenti dei pazienti con depressione lieve-media con trattamento con zafferano

È efficace anche nel migliorare l'umore durante la sindrome premestruale

La crocina riesce a raggiungere anche il SNC perché supera barriera ematoencefalica, sia come estratto che come infuso.

- **Dosaggio e sicurezza->**

In Italia è classificato come integratore, in altri paesi come farmaco. Il vero problema sono i costi, lo zafferano è ancora molto caro.

Devono contenere 3.5 mg di crocina e 1 mg di safranale al gg per 30 mg si estratto etanolic.

Lo zafferano è considerato sicuro, ma dipende dalla dose.

Lo zafferano è considerata una droga sicura; sono segnalati casi di cefalea, nausea, variazioni dell'appetito; evitare dosi di droga superiori ai 5 grammi (emorragia uterina, problemi cutanei etc...) mentre dosi di 20 g possono risultare letali.

- **Contraffazione ->**

Molti casi di contraffazione. Aggiungono curcuma, calendula, ibisco ma anche fili di cotone

MIGLIORAMENTO DELL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE ->

1. **GINKGO BILOBA ->**

Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae) è un albero originario della Cina e particolarmente diffuso in Oriente; Si utilizzando le foglie per la loro attività nel miglioramento delle disfunzioni cognitive, soprattutto quelle legate all'invecchiamento;

Titolazione dell'estratto: 22-27% di flavonoidi (glicosidi flavonici) e 5-7% di lattoni terpenici (che includono 2.8-3.4% di ginkgolidi a,b,c e 2.6-3.2% di bilobalide). I ginkgolidi sono dei diterpeni

PRESENTE NELLA FARMACOPEA EUROPEA ACIDI GINKGOLICI: prodotti di addizione di acidi grassi insaturi con strutture fenoliche e possono causare dermatiti. Devono avere una C minore 5 ppm

Tra i flavonoidi troviamo quercetina e biflavoni, tra cui amentoflavone e bilobetina.

- **Meccanismo d'azione ->**

Agisce a livello neuronale. La componente terpenica, cioè bilobalide e ginkgolidi, riescono a superare la BEE. Come effetti, osserviamo azione su NGF (fattore di crescita neuronale) è coinvolto nello sviluppo del SNC nei vertebrati. Regola la crescita degli assoni. Importante nello sviluppo embrionale, dove regola la crescita cerebrale. Ginkgo biloba riesce ad aumentare il legame di NGF al suo recettore -> riesce ad aumentare l'attività di NGF e aumenta sopravvivenza neuronale

Inibisce anche il legame del PAF (fattore di attivazione piastrinica) al recettore neuronale. PAF a C elevate è neurotossico, quindi effetto inibitorio sul PAF è protettivo. L'inibizione di PAF è anche importante perché impedisce l'attività aggregante piastrinica

Bisogna quindi fare attenzione ad assumere ginkgo con farmaci come warfarin o acido acetil salicilico o con l'aglio (estratto concentrato)

Ginkgo quindi ha attività antiaggregante, fluidifica il sangue della microcircolazione cerebrale. Il miglioramento della microcircolazione ha effetto benefico.

Ginkgo diminuisce lo stress ossidativo -> Il neurone è anche una delle cellule maggiormente sensibili allo stress ossidativo, quindi una diminuzione dei ROS migliora la capacità neuronale

Complessivamente, ginkgo migliora il decadimento neuronale senile

Studi clinici ->

31 pazienti con decadimento cerebrale senile (>50 anni) trattate con un estratto standardizzato di ginkgo (120 mg) per 6 mesi. Misurazione con test psicometrici validati utilizzati in pre-terapia, dopo 3 mesi e alla fine dello studio. Effetto benefico sulle funzioni cognitive sia dopo 3 che dopo 6 mesi;

Effetto di un estratto (24% ginkgo flavonoidi e 6% terpeni totali) sulla insufficienza cerebrovascolare senile (166 pazienti di età >60 anni). Pazienti trattati per 1 anno per via orale con 160 mg/die. Effetto benefico nel 58% dei pazienti contro il 43% del gruppo placebo.

- Effetti sul SNC ->

309 pazienti con Alzheimer conclamato trattati con EGB761 (120 mg/die) per 1 anno. Misurazione dell'effetto mediante test geriatrici (scale cognitive)

Studio clinico su 216 pazienti con Alzheimer trattati per 24 settimane con due dosi giornaliere (120 mg) di EGB761. Miglioramento delle attività quotidiane dei soggetti (35% vs 19% del placebo)

Efficacia significativa e tolleranza ottima;

sono stati fatti altri studi che invece dimostrano che ginkgo non è efficace nell'Alzheimer -> oggi ginkgo non viene usato per questa patologia.

- Dosaggio e controindicazioni ->

120-240 mg di estratti standardizzati divisi su 2-3 dosi al giorno;

in caso di demenza, il trattamento deve essere protratto per almeno 12 settimane;

sconsigliato in gravidanza e allattamento per mancanza di dati;

interazioni con anticoagulanti orali (warfarin);

Da evitare la concomitante assunzione di antiaggreganti piastrinici.

INDUTTORI DEL SONNO ->

1. VALERIANA OFFICINALIS ->

Nativa dell'Europa ma molto diffusa anche nel Nord America;

La droga è costituita dalle radici, rizomi e stoloni e deve contenere almeno lo 0.17% di acidi sesquiterpenici espressi come acido valerico (Farmacopea Europea IX Edizione);

La droga deve contenere almeno 5 ml/kg di oli essenziali (droga intera) o non meno di 3 ml/kg (droga tagliata). L'utilizzo principale è come induttore del sonno e per lenire gli stati di ansia, anche in associazione con altri estratti di piante (melissa, camomilla, lippolo etc.).

La droga non si conserva per molto tempo.

- **Iridoidi ->**

Gli iridoidi sono monoterpeni contenuti nella valeriana. Sono sintetizzati nella pianta a partire dall'isoprene e sono formati da un anello ciclopentano fuso ad un anello esatomico eterociclico contenente ossigeno; L'iridomirmecina è la struttura iridoidea più semplificata; Prodotta nel mondo animale con funzione di difesa.

- **Composizione valeriana ->**

La radice di valeriana contiene un olio essenziale costituito da monoterpeni (canfene, pinene), sesquiterpeni (valerenale e valeranone) e acidi sesquiterpenici (acidovalerenico);

I valepotriati sono iridoidi presenti nelle radici (0.8-1.7%): diidrovaltrati e valtrati. Valepotriati sono metabolizzati della flora batterica a dare baldrinale, che ha azione secondaria rispetto a acido valerenico

Altri componenti: lignani (derivati del pinoresinolo) e GABA

- **Meccanismo d'azione ->**

Il GABA è importante perché la valeriana (acido valerenico) si lega alla subunità β del recettore GABA-A. Il neurone, in queste condizioni, è meno responsivo e il SNC è »depresso«.

La valeriana ha effetto specifico, ha effetto sulla via gabaergica. Attiva la glutammato decarbossilasi (che converte glutammato in gaba), coi aumenta i livelli di gaba

Inibisce la ricaptazione del gaba

Aumenta interazione del gaba col proprio recettore a livello post-sinaptico

Inibisce degradazione del gaba, che viene effettuata nelle cellule gliali dalla gaba transaminasi, che converte il gaba ad aldeide succinica.

Tutti questi meccanismi servono per aumentare i livelli di gaba, che ha azione inibitoria a livello del SNC, induce il sonno

- **Studi clinici ->**

Molto numerosi, sono stati riuniti. Hanno evidenziato che l'estratto acquoso (circa 900 mg al gg) sono efficaci per il trattamento dell'insonnia. L'efficacia del trattamento si evidenzia almeno dopo 2 settimane di trattamento. Meno di 2 settimane non danno effetto

TONICI E STIMOLANTI DEL SNC

DROGHE A XANTINE ->

Con questo termine si identificano alcune droghe contenenti alcaloidi purinici, cioè caffeina

Nelle piante, questi alcaloidi sono spesso legati a strutture più complesse, come tannini e composti fenolici, da cui si liberano durante i processi di lavorazione per essere efficaci (tostatura, fermentazione, essiccamento etc.). quindi una droga pura sarà meno efficace rispetto ad una lavorata, cinetica differente

1. Coffea arabica L. (Pianta del caffè)

La pianta del caffè è un arbusto della Famiglia delle Rubiaceae originario del Sudan e degli altopiani dell'Etiopia; il frutto è una drupa rossa nella cui polpa sono presenti due semi ovoidali; Il frutto è raccolto a maturazione e il seme separato per essiccazione o mediante un processo di fermentazione, che può durare

anche oltre 40 ore; Il chicco del caffè viene tostato a 200-250°C; questo processo imbrunisce il seme e conferisce al chicco le sue proprietà organolettiche;

Durante la tostatura si forma il caffeolo, un olio costituito da furfurolo (50%), caffeina (1-2%), acido clorogenico e altre sostanze minori

Le proprietà eccitanti e stimolanti del caffè sono dovute alla caffeina e, in minor misura, all'acido clorogenico;

Il caffè contiene anche la trigonellina, un alcaloide che deriva dall'acido nicotinico (vitamina B3 o PP);

2. Thea sinensis L. Kuntze(Tè)

La pianta del tè è un albero originario del sud est Asiatico e coltivato in Africa, India e Sud America; Il tè è stato introdotto in Europa nel XVI secolo; la droga si ottiene dalle foglie (raramente dai fiori); Le foglie si raccolgono quando la pianta ha almeno 3 anni e la raccolta può continuare anche per 40 anni;

Tè verde, nero e bianco differiscono per metodologia di trattamento e per composizione; the bianco e verde non subisce fermentazione, il nero sì. La fermentazione non cambia la % di caffeina, ma cambia la % di catechine -> the verde contiene tante catechine.

Il tè contiene caffeina e teofillina e per questo stimola il SNC; inoltre, queste molecole hanno un'azione stimolante sul miocardio e rilassano la muscolatura bronchiale;

Le catechine sono una sottoclasse di flavonoidi abbondante nelle foglie del tè; sono abbondanti soprattutto nel tè verde;

La catechina più abbondante è l'epigallocatechina-3-O-gallato (EGCG); ha effetti chemio preventivi e stimola la motilità gastrica senza modificare la secrezione gastrica;

Il tè presenta anche un'azione astringente per la presenza di tannini condensati, oltre che un effetto diuretico.

3. Ilex paraguariensis St Hilarie(Matè)

Il matè è costituito dalle foglie e dai rami giovani dell'albero originario del Brasile, Paraguay ed Argentina; La droga viene tostata, essiccata e poi frammentata ottenendo una polvere grossolana verde;

ha proprietà lipolitiche, promuove dissociazione di trigliceridi in glicerolo e acidi grassi

Componenti: caffeina (0.13-1.85%), tracce di teobromina, tannini (3.5-7%), acido clorogenico, fenil propanoidi (10%) e vitamine;

Il matè è una bevanda stimolante e nervina tipica del Sud America, con proprietà lipolitiche, lassative e diuretiche.