

# *Piante Medicinali*

*Volume 17 (4) anno 2018*

**Scienza nella tradizione**



*Società Italiana di Fitoterapia*

## **HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS DC.**

**Elisabetta Miraldi, Giulia Baini**

Università degli Studi di Siena, Dipartimento di Scienze Fisiche, della Terra e dell'Ambiente, Via Laterina, 8, Siena.

La radice secondaria tuberosa di *Harpagophytum procumbens* DC. è comunemente conosciuta con il nome di radice dell'artiglio del diavolo. L'efficacia di questa pianta medicinale è dimostrata per indicazioni quali dolori articolari, mal di schiena e disturbi digestivi e sia nella Comunità Europea che nel resto del mondo è utilizzata per queste indicazioni in maniera sicura e da lungo tempo. L'evidenza di efficacia che emerge dalle metanalisi dagli studi clinici tuttavia non è particolarmente forte perché i parametri valutati, le metodologie utilizzate e gli estratti utilizzati sono molto diversi tra loro. Questa review fa il punto sul ruolo dell'artiglio del diavolo nella moderna fitoterapia, analizzando gli studi clinici di maggiore rilevanza, le preparazioni commercialmente disponibili e le controindicazioni d'uso.

Devil's claw root is the common name for the tuberous secondary root of the plants *Harpagophytum procumbens* DC. The traditional use of devil's claw root in medicine is supported by pharmacological studies for joint pain, back pain and digestive disorders. Although there is not a strong evidence from clinical trials due to different monitored outcomes and different extracts used, the effectiveness of this herbal drug is plausible and there is evidence that it has been used safely in this way for a long time in the European Community and worldwide. This review comprehensively summarizes the role of devil's claw root in modern phytotherapy, focusing on most relevant clinical trials, available herbal preparations and side effects.

L'artiglio del diavolo, presente nella Farmacopea Ufficiale come *Radix Harpagophyti*, consiste nelle radici secondarie, tuberose, essiccate di *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meiss (Pedaliaceae) (Thlenfeldt, 1988).

Dopo la raccolta, la droga viene tagliata in fette di spessore irregolare, di forma a ventaglio o circolare, o dischi del tubero schiacciati approssimativamente, di diametro 2-4 cm e talvolta fino a 6 cm, spessore 2-5 mm, colore marrone grigiastro o marrone scuro. La superficie esterna è più scura, attraversata da corrugamenti tortuosi longitudinali.

### **1. Fitochimica**

Gli studi condotti sulla droga di *Harpagophytum procumbens*, le radici secondarie tuberose, hanno evidenziato come la migrazione di interleuchine e leucociti possa essere stimolata dall'area dolorosa e infiammata delle articolazioni. Nonostante studi farmacologici condotti *in vivo* su differenti modelli animali, con metodi differenti e diversi tipi di estratti, abbiano prodotto risultati contraddittori, recenti studi clinici hanno dimostrato come *H. procumbens* possa essere una valida alternativa ai farmaci convenzionali, specialmente nel trattamento del dolore lombare (Miraldi et al., 2008).

L'artiglio del diavolo e i suoi estratti sono tradizionalmente usati nel trattamento sintomatico delle manifestazioni articolari dolorose e talvolta, per la presenza di principi amari, possono essere impie-



gati nel trattamento dell'inappetenza.

I principali costituenti attivi contenuti nelle radici secondarie di *H. procumbens* sono gli iridoidi, che costituiscono la frazione caratteristica della droga e dalla quale viene fatta principalmente dipendere l'attività farmacologica della droga stessa (la concentrazione di questi composti può variare dallo 0,5% al 3%) (Longo, 2006); le altre parti della pianta praticamente non ne contengono, infatti le foglie che ne contengono solo tracce e sono totalmente assenti nel caule e nei frutti maturi (Capasso, 2006).

Gli iridoidi appartengono alla più grande classe di prodotti naturali, i terpenoidi. Sono dei composti riferibili allo scheletro dell'iridano, per cui presentano un anello ciclopentanico generalmente fuso a uno diidropirano (iridina) mediante una giunzione di tipo *cis*. Svolgono un ruolo chiave nelle vie metaboliche degli alcaloidi indolici e ne è stato ipotizzato l'intervento nel trasporto e nell'accumulo di glucosio (De Berardinis et al., 2010).

La percentuale di arpagoside presente nei tuberi secondari varia stagionalmente, per età della pianta, tra le piante di una determinata area ed anche tra tuberi della stessa pianta (Von Villert & Schneider, 2001).

I principali fra gli iridoidi di *H. procumbens* sono l'arpagoside, l'arpagide e il procumbide; arpagoside e congeneri si presentano in due forme isomere in equilibrio tra di loro: una forma aperta con due funzioni aldeidiche libere ed una forma ciclizzata per via della formazione di un ponte enol-etero; questa seconda configurazione risulta stabilizzata quando la molecola è glicosilata. Dall'idrolisi degli iridoidi vengono prodotte delle genine la cui struttura ricorda quelle di certe prostaglandine, acidi pentanonici derivati dall'acido arachidonico che rivestono un ruolo biologico importante come mediatori flogistici, cioè mediatori dei processi derivanti dall'infiammazione. Sono presenti inoltre quantità importanti di carboidrati, come lo stachiosio e vari tetralosidi che contengono molecole di glucosio e di fruttosio; la presenza dello stachiosio denuncia l'esistenza di una parentela chemotassonomica della famiglia delle *Pedaliaceae* con quelle delle *Verbenaceae*. (Miraldi et al., 2008).

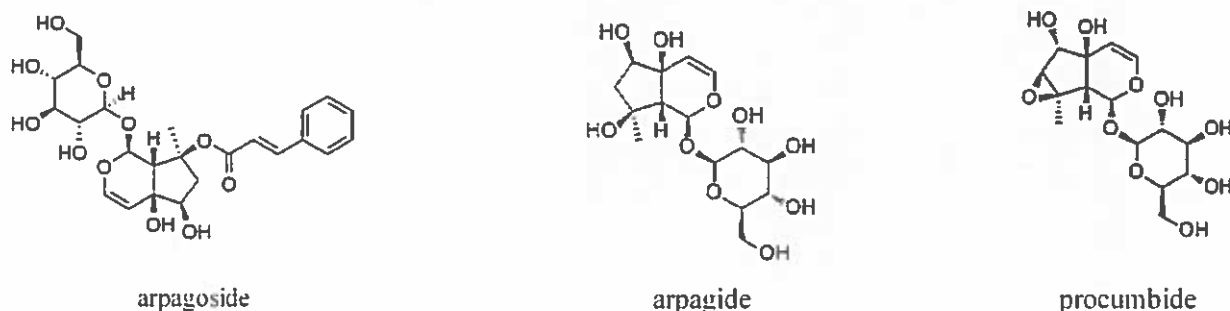


Fig.1. Principali iridoidi di *H. procumbens*

L'artiglio del diavolo viene solitamente preparato come estratto galenico, con un rapporto di concentrazione 3:1, standardizzato tra l'1 e il 4% di arpagoside. (Bone, 2001) La standardizzazione degli estratti della droga viene effettuata in base alla concentrazione dell'arpagoside (Grainger Bisset e Wichtl, 2001).

La maggior parte della ricerca farmacologica e clinica è stata condotta utilizzando estratti standardizzati al 3% di glicosidi. Secondo la Farmacopea Europea, il farmaco deve contenere almeno l'1,2% di arpagoside e arpagide, analizzato mediante HPLC (Heinrich et al., 2004).

## 2. Farmacologia e usi clinici dell'arpagofito

Le preparazioni commerciali di *H. procumbens* contengono una quantità di arpagoside compresa tra l'1,4% e il 2%. La droga contiene anche il procumbide e il procumboside, molecole anch'esse a struttura iridoidea, che rappresentano lo 0,5%-3% della droga essiccata.

La WHO (World Health Organization, 2007) ha raccomandato l'utilizzo dell'arpagofito per i dolori reumatici, la perdita dell'appetito, la dispepsia e per il trattamento coadiuvante delle affezioni degenerative dell'apparato locomotore (Miraldi et al., 2008).

Le sperimentazioni cliniche non sono molto numerose sebbene siano in costante aumento. Scopo di tali sperimentazioni è la determinazione dell'efficacia e della sicurezza delle preparazioni di *H. procumbens* nel trattamento delle affezioni muscolo-scheletriche (osteoartriti, reumatismi, dolore lombare). L'eterogeneità di tali studi, delle dosi somministrate, delle condizioni cliniche monitorate nonché dei metodi estrattivi rende particolarmente difficoltosa la comparazione diretta degli stessi (De Bernardis et al., 2010).

Dall'introduzione di questa pianta in Europa a oggi sono stati effettuati numerosi studi clinici che hanno fornito risultati contrastanti; questo è stato attribuito al diverso metodo di preparazione degli estratti.

È stato dimostrato che la droga allevia il dolore nell'infiammazione cronica delle articolazioni, ma la sua efficacia sembra essere inferiore a quella dei FANS. Tuttavia, alcuni preparati, associati a speciali esercizi fisici, possono essere una valida alternativa ai farmaci di sintesi, specialmente nel trattamento della lombalgia.

*H. procumbens* esercita un'attività antinfiammatoria attraverso un meccanismo d'azione che è duplice rispetto a quello degli antinfiammatori non steroidei non convenzionali, interagendo con le vie metaboliche dell'acido arachidonico, quella ciclossigenasica e quella lipossigenasica (Loewe et al., 2001). In effetti, la maggior parte degli studi clinici effettuati su questa pianta è stata condotta in pazienti affetti da malattie infiammatorie di origine reumatica come il dolore lombare e l'osteoartrite (McGregor et al., 2005).

Come già precisato, i risultati degli studi condotti con l'arpagofito non sono facilmente confrontabili e interpretabili, soprattutto in virtù della varietà degli estratti utilizzati. L'estratto etanolic e quello acquoso sono i più usati in tali studi. In Europa, quelli più utilizzati sono gli estratti standardizzati Doloteffin® e WS 1531®.

Tali preparazioni differiscono per il loro contenuto di arpagoside.

L'estratto Doloteffin®, ottenuto in solvente acquoso, ha un contenuto in arpagoside pari al 2,5%.

L'estratto WS 1531 è titolato in arpagoside al 9,33% ed è stato usato in uno studio *dose-finding* che utilizzava compresse da 200 e 400 mg contenenti rispettivamente il 18,6 e il 37,2 mg di arpagoside (la dose giornaliera era 50 mg e 100 mg di arpagoside) (Chrubasik et al., 2004).

Gli end-point primari delle indagini cliniche condotte con *H. procumbens* sono stati la riduzione dell'infiammazione e del dolore, nonché il miglioramento dei movimenti e della motilità dei pazienti reumatizzati. In pratica la pianta ha dimostrato di essere efficace nel ridurre questi parametri analogamente ad alcuni trattamenti convenzionali presi come confronto.

Ai fini della valutazione dell'efficacia di *H. procumbens* nel trattamento del dolore lombare e dell'osteoartrite, è preferibile fare riferimento alla rassegna sistematica degli studi clinici effettuata da Gagnier nel 2004, Setty e Sigal nel 2005 e da Grant nel 2007.

Quattro studi sono presenti sul trattamento del dolore lombare (per un totale di 505 pazienti), due confrontano *H. procumbens* con un placebo, uno impiega come confronto trattamenti convenzionali e uno usa l'inibitore della COX-2 rofecoxib. Dei cinque studi sul trattamento dell'osteoartrite (per un totale di 385 pazienti), tre confrontano il fitoterapico con un placebo e due con farmaci standard. Tutti e tre gli studi sul trattamento di altre varie forme di dolore muscolo-scheletrico sono contro placebo.

Chrubasik et al. nel 2004 hanno analizzato 7 studi (2 dei quali non randomizzati) per un totale di 968 pazienti studiati, per verificare l'efficacia dell'artiglio del diavolo in alcuni stati infiammatori, quali il dolore alla schiena e l'osteoartrite. Sono stati utilizzati estratti acquosi (in 4 studi), estratti etanolic (in 2 studi) e l'estratto secco in polvere (in 1 studio). Alla fine del test, gli autori hanno potuto trarre le seguenti conclusioni:

- 1) In tutti gli studi l'artiglio del diavolo (gruppo sperimentale) si è rilevato superiore rispetto al placebo (gruppo controllo);
- 2) Studi preliminari suggeriscono che l'artiglio del diavolo sia efficace come alcuni farmaci convenzionali, quali il rofecoxib (un inibitore selettivo della COX-2) e la diacereina (un inibitore delle citochine)
- 3) L'artiglio del diavolo è in grado di alleviare, in ugual modo, il dolore alla schiena, all'anca e alle ginocchia.

Le valutazioni sui diversi studi sono sintetizzate in una review sistematica datata 2004, che si propone di verificare se effettivamente le preparazioni a base di *H. procumbens* siano efficaci, andando a controllare i testi pubblicati dal 1980 in avanti.

Dall'esame dei dati riportati si può notare come i risultati siano sempre favorevoli all'efficacia dell'artiglio, tuttavia non tutti gli studi sono da considerarsi di livello sufficiente; in particolare è stato evidenziato che la somministrazione di estratti etanolic con meno di 30 mg/die di arpagoside non danno risultati evidenti in efficacia.

Nel 2006 alcuni autori hanno effettuato un'altra revisione sullo stesso argomento e i loro risultati possono essere riassunti come segue:

- Forti evidenze su estratti acquosi standardizzati in arpagoside (hpsd) (50 mg/die di hpsd) vs placebo. Nei trials clinici (durati 4 settimane, 325 pazienti coinvolti) si è rilevato un significativo aumento delle persone che non lamentavano più alcun dolore (H=9-17% P=2-5%). Inoltre si è potuto constatare che le condizioni dei pazienti miglioravano con il passare delle settimane (i pazienti con dolore da leggero a medio sono passati dal 2% della prima settimana al 24% dell'ultima; i pazienti con dolore grave o insopportabile dal 59% al 35%), inoltre vi era la possibilità di assumere tramadolo durante i trials per controllare il dolore, ed il suo consumo è statisticamente diminuito. Si è quindi potuto constatare che c'è un effettivo miglioramento per gli episodi acuti di pazienti con dolori cronici non specifici alla zona bassa della schiena.
- Moderate evidenze di non-inferiorità dell'estratto di *H. procumbens* (60 mg/die di hpsd) vs rofecoxib (12,5 mg/die). Uno studio pilota (34) (n=88) di 6 settimane ha confrontato rofecoxib con

l'estratto standardizzato di arpagofito senza trovare differenze statisticamente significative nel numero di pazienti che alla fine del trial erano completamente senza dolore ( $H = 10$ ,  $R = 5$ ). Anche per quanto riguarda il consumo di tramadolo non vi sono differenze significative, nonostante sia diminuito in entrambi i gruppi.

### 3. Controindicazioni e effetti collaterali

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

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia, a causa della sua azione ossitocica, l'uso in gravidanza è sconsigliato (Ibrahim et al., 2010).

Poiché l'arpagofito possiede attività antiaritmiche, dovrebbe esserne sconsigliato l'uso in associazione con farmaci aritmici (inclusi  $\beta$ -bloccanti e digossina) e con ipoglicemizzanti per possibile sommazione di effetti.

Come qualsiasi preparazione, anche quelle contenenti *H. procumbens* possono dare effetti collaterali.

Ciò che maggiormente si può riscontrare sono problemi gastrointestinali come diarrea e flatulenza. Non sono stati riscontrati casi di ulcera peptica né sanguinamento gastrointestinale associati all'uso dell'artiglio del diavolo; è opportuno ricordare però che questa pianta contiene principi amari che stimolano la secrezione gastrica, è quindi sconsigliabile assumerla in caso di ulcera gastrica o duodenale. L'ulcera gastroduodenale costituisce una controindicazione e la monografia precisa che, in caso di litiasi biliare, è consigliabile consultare il medico prima di assumere la droga.

Vi sono poi disturbi che compaiono molto raramente come mal di testa, tinnito, anoressia, perdita del gusto.

Alcuni autori hanno riportato di una potenziale interazione di *H. procumbens* con farmaci anticoagulanti come il warfarin, con possibili conseguenze emorragiche.

È stato dimostrato che *H. procumbens* inibisce alcuni enzimi della superfamiglia del citocromo P450. In particolare, laddove l'attività inibitoria per le isoforme CYP1A2 e 2D6 è piuttosto bassa ( $IC_{50} > 900$  g/ml), le isoforme CYP2C8, 2C9, 2C19 e 3A4 vengono moderatamente inibite con valori  $IC_{50}$  compresi nell'intervallo di 100-350 g/ml. È chiaro, quindi, che l'arpagofito possa influenzare l'attività dei farmaci metabolizzati da tali enzimi quali antipertensivi, statine, antiepilettici, antidiabetici, antidepressivi e inibitori della pompa protonica (Mendoza Leite et al., 2016).

### 4. Preparazioni e dosi

Gli estratti secchi di *H. procumbens* titolati e standardizzati in arpagoside (estratto acquoso titolato al 2,5% e estratto etanolicamente titolato al 9,3%) risultano essere le preparazioni più utilizzate attualmente in fitoterapia.

Il dosaggio giornaliero consigliato degli estratti è il seguente:

estratto etanolicamente titolato al 9,3% in arpagoside: 360 mg per 4 settimane per il trattamento di disturbi articolari; fino a 1200 mg per dolori lombari;

estratto acquoso titolato al 2,5% in arpagoside: 800 mg per 4 settimane per il trattamento di disturbi articolari.

L'estratto fluido di *H. procumbens* è un'altra preparazione utilizzabile al dosaggio di 100 gocce per 3 volte al giorno per 4 settimane (EMA Assessment Report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, Radix.).

## 5. Bibliografia

- Bone K., A discussion of specific standardized extracts. *Herbalgram*, 53: 56-59, 2001
- Capasso F., Grandolini G., Izzo A., *Fitoterapia*, Springer Verlag Italia, Milano, 2006
- Catelan SC., Belentani RM., Marques LC., Silva ER., Silva MA., Caparroz-Assef SM., Cuman RKN., Bersani-Amado CA., The role of adrenal corticosteroids in the anti-inflammatory effect of
- Chrubasik S., Devil's claw extract as an example of the effectiveness of herbal analgesics. *Orthopade*, 33: 804-808, 2004
- De Berardinis G., Giachetti D., Cometa MF., Attività colinesterasica di *Harpagophytum procumbens*. *Natural 1, fitoterapia, nutraceutica e cosmesi naturale*, 2010
- EMA (European Medicines Agency). Assessment Report on *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne, Radix. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_HMPC\\_assessment\\_report/2010/01/WC500059019.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059019.pdf). 2009
- Gagnier JJ., Chrubasik S., Manheimer E., *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review, *BMC Compl. Altern. Med.*, 4: 13-22, 2004
- Grainger Bisset N., Wichtl M., *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, Scientific Publishers, Stuttgart, Germany, 2001
- Grant L., Mc Bean DE., Fyfe L., Warnock AM., A review of the biological and potential therapeutic actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytother. Res.*, 21 (3): 199-209, 2007
- Heinrich M., Barnes J., Gibbons S., Williamson E., *Fundamentals of Pharmacognosy and Pytotherapy*. Churchill Livingstone Press, Edinburgh, 2004
- Ibrahim KE., Al-Ashban RM., El-Sammani SA., Toxicity studies on devil's claw herbal medicine. *Res. J. Pharmacol.*, 4 (3): 63-73, 2010
- Ihlenfeldt H.D., Pedaliaceae. In: Pope G. (Ed.) *Flora Zambesiaca*, Vol. 8, Part 3. *Lentibulariaceae- Pedaliaceae*. *Flora Zambesiaca Managing Committee*, London, 1988
- Loew D., Möllerfeld J., Schrödter A., Puttkammer S., Kaszkin M., Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69: 356-364, 2001
- Longo R., *Fitochimica, Piante Medicinali*, 11-12, 2006
- McGregor G., Fiebig B., Wartemberg A. et al., Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): an anti-inflammatory herb with therapeutic potential, *Phytochemical Reviews*, 47-53, 2005
- Mendonça Leite P., Parreiras Martins MA., Castilho RO., Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 83: 14-21, 2016
- Miraldi E., Biagi M., Giachetti D., A comprehensive Systematic Review on *Harpagophytum procumbens* D.C. (Devil's Claw), *PJSIR*, 51: 165-176, 2008
- Setty AR., Sigal LH., Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34 (6): 773-784, 2005
- Von Willert DJ., Schneider E., Teufelskralle: Anbau und wild-sammlung. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 141: 683-688, 2001
- WHO – World Health Organization. *Monographs on Selected Medicinal Plants*. WHO Press, Geneva, Switzerland, 2007