

Efficacia clinica nella stipsi di un preparato a base di antrachinoni ed oli essenziali: effetto lassativo concomitante ad azione antinfiammatoria

F. DI PIERRO¹, G. RAPACIOLI¹, A. CALLEGARI¹, M. ATTOLICO², L. IVALDI³, C. CANDIDI⁴

¹ Direzione Scientifica, Velleja Research, Pontenure (PC); ² Clinica Santa Maria, Bari;

³ Ospedale di Ceva, Cuneo, ⁴ ASL, Roma

SOMMARIO

In maniera osservazionale abbiamo effettuato uno studio clinico multicentrico e controllato per verificare l'azione lassativa di alcuni preparati disponibili in commercio cercando di valutare anche la loro concomitante azione pro-infiammatoria per l'area intestinale. Alla valutazione lassativa vera e propria abbiamo associato cioè la lettura di parametri quali la manifestazione diarroica, il dolore, gli spasmi e la distensione addominali, il meteorismo e la flatulenza indotti. I pazienti arruolati (101) erano tutti in assenza di evacuazione spontanea da 72 ore. I preparati valutati erano a base di sennosidi associati ad oli essenziali ad azione lenitiva e colon-specifica (Gruppo A), di soli sennosidi (Gruppo B), di fibra di psillio al 99% (Gruppo C) e di lattulosio (Gruppo D). Come dimostrano i risultati, i 2 preparati a base di antrachinoni della senna hanno ottenuto effetto lassativo simile ed evidente (circa 80%), ma tra questi il preparato a base sennosidi e oli essenziali ha manifestato una riduzione della manifestazione diarroica, una minore sintomatologia infiammatoria e una minor incidenza di meteorismo e flatulenza. L'effetto lassativo era minore nei pazienti trattati con fibra di psillio. In questo caso, però, minori erano anche le manifestazioni sintomatiche legate all'uso del lassativo. Ottima performance lassativa è stata ottenuta con l'uso del lattulosio. In questo caso, però, meteorismo e flatulenza erano molto evidenti. In conclusione, l'impiego di un preparato contenente sennosidi ed oli essenziali consente l'ottenimento di un buon effetto lassativo, legato alla quota di sennosidi presenti, ma una riduzione della sintomatologia dolorosa ed infiammatoria grazie alla presenza degli oli ad azione lenitiva colon-specifica.

Parole chiave: lassativi, stipsi, diarrea, meteorismo

SUMMARY

In order to verify the laxative effect of four commercially available preparations and their gut inflammatory responses provoked, we have carried out a clinical, observational, multicentric, controlled study. Besides the laxative effect, we have evaluated parameters like diarrhea, abdominal pain, spasm and distension, meteorism and flatulence. Enrolled patients (101) were all in constipation since 72 hours. The evaluated preparations were respectively based on: sennosides along with lenitive essential oils (Group A); only sennosides (Group B); psyllium fiber 99% purity (Group C) and lactulose (Group D). As shown by the results the 2 sennosides preparations have determined the same evident laxative effect (about 80%). Anyway the preparation containing lenitive essential oils have shown a reduction in terms of diarrhea, inflammatory symptoms, meteorism and flatulence. A reduced laxative effect, and gut inflammation, was shown by the psillyum group. A very evident laxative effect was seen by using lactulose. In this case anyway also meteorism and flatulence were very evident. In conclusion, the use of a preparation containing sennosides and lenitive essential oils make evident a good laxative effect, on the bases of the sennosides contained, and at the same time a reduction in terms of pain and inflammatory symptoms, thanks to the content of colon-specific lenitive essential oils.

Key words: laxative, constipation, diarrhea, meteorism

INTRODUZIONE

La stipsi, o stitichezza, è un disturbo della defecazione consistente nella difficoltà di svuotare in tutto o in parte l'intestino espellendone le feci. Pur essendo un disturbo molto soggettivo, si parla di stitichezza quando il numero di evacuazioni è inferiore a tre volte a settimana. La stitichezza può essere idiopatica o secondaria ad altre patologie più gravi. In caso di stitichezza idiopatica o primaria, non correggibile seguendo un corretto stile di vita (esercizio fisico, corretto apporto di fibre, ecc.) è possibile ricorrere all'uso di trattamenti specifici a base di lassativi. Questi possono agire aumentando il volume delle feci, influenzando i processi osmotici, ammorbidendo la massa fecale o attraverso un'azione colon-stimolante (1).

I lassativi in grado di aumentare il volume delle feci sono tutti dei polimeri polisaccaridici naturali o derivati semisintetici e sintetici di fibre vegetali. La metilcellulosa e certi derivati gommosi vegetali come ad esempio il glucomannano, l'agar, la crusca, lo psillio, e la gomma guar depolimerizzata sono prodotti ottenuti per via estrattiva, mentre la carbossimetilcellulosa e le resine carbofiliche sono ottenute per via sintetica. Queste sostanze non vengono degradate dai normali processi digestivi del tratto gastrointestinale. Trattengono quindi acqua e ioni nel lume aumentando la sofficietà ed il volume delle feci e promuovendo la peristalsi intestinale. Essendo dei blandi lassativi, l'effetto è osservabile da 24 ore ad alcuni giorni dopo la loro assunzione.

Questi composti generalmente non danno effetti indesiderati gravi e soprattutto determinano scarse reazioni sistemiche (2, 3).

Scarsamente assorbibili, i lassativi osmotici trattengono un elevato volume di fluidi nel lume intestinale accelerando il transito del contenuto attraverso il tenue. Di conseguenza nel colon affluisce un volume molto elevato che ne causa la distensione e porta ad un rapido effetto purgante, accompagnato spesso da crampi addominali. I lassativi osmotici si possono suddividere in due ulteriori sottocategorie: i lassativi salini (principalmente sali di magnesio e sali di fosfato di sodio) ed i lassativi costituiti da carboidrati non assorbibili (lattulosio, sorbitolo). I lassativi salini vengono assunti come preparazioni orali o rettali (clismi). A bassi dosaggi i purganti salini esplicano il loro effetto in 6-8 ore, ma in meno di 3 ore se somministrati a dosaggi catarattici. In quest'ultimo caso sono ampiamente utilizzati al fine di svuotare completamente l'intestino, prima di interventi chirurgici, esami radiologici ed endoscopici. Questi farmaci non sono privi di effetti avversi siste-

mici. Più del 20% dei sali è assorbito nel circolo sistemico ed in alcune circostanze possono determinare ripercussioni sull'equilibrio elettrolitico. I carboidrati ad attività osmotica non vengono assorbiti né degradati nell'intestino tenue. Il lattulosio, disaccaride semisintetico costituito da fruttosio e galattosio, nel colon viene scisso dalla flora batterica residente nei due componenti che, a loro volta, vengono trasformati per fermentazione ad acido lattico ed acido acetico, mediatori finali dell'azione lassativa. Il sorbitolo, isomero del mannitolo, giunto non modificato nel colon, viene convertito in fruttosio. Ormai non più assorbibile, fermenta determinando l'effetto lassativo cercato (4).

I lassativi emollienti, come i docusati, l'olio di ricino, la paraffina liquida, i polimeri del poliossietilene-poliossipropilene (polixameri) e l'acido deidrocolico (acido biliare), sono tutti tensioattivi anionici. In qualità di agenti surfactanti, rendono soffici le feci promuovendo la formazione di un'emulsione del materiale fecale con acqua e lipidi. Questi farmaci, inoltre, modificano la permeabilità intestinale ed aumentano la secrezione di acqua ed elettroliti, agendo anche come blandi lassativi stimolanti. I docusati di sodio, calcio o potassio sono i più utilizzati. Questi agenti possiedono un blando effetto lassativo, danno scarsi effetti collaterali, ma possono aumentare la tossicità di altri farmaci come oli minerali, fenolftaleina e chinidina. I polixameri possiedono le stesse proprietà dei docusati. L'acido deidrocolico riduce invece drasticamente l'assorbimento di acqua ed elettroliti nell'intestino tenue con effetto diarroico. Proprio per questo motivo il suo impiego è sicuro solo in età adulta. L'olio di ricino e la paraffina liquida sono gli agenti emollienti potenzialmente più tossici. Il primo agisce rapidamente per effetto immediato nel piccolo intestino, dove viene idrolizzato in glicerolo ed acido ricinoleico. Questi stimolano la peristalsi e riducono l'assorbimento di liquidi ed elettroliti nel tenue. Le modificazioni indotte sulla permeabilità provocano danni della mucosa ed a lungo termine malassorbimento. La paraffina liquida può invece dare irritazione del retto e dello sfintere anale e, se usata a lungo, malassorbimento di vitamine liposolubili (5, 6).

I lassativi stimolanti sono i lassativi forse più usati. Questi farmaci aumentano la motilità intestinale stimolando la mucosa intestinale e dando origine a riflessi locali. Inoltre, promuovono l'accumulo di liquidi ed elettroliti nel colon. L'uso irrazionale (leggi abuso) dei lassativi stimolanti può portare ad un deterioramento della funzionalità intestinale fino al cosiddetto "colon atonico". I lassativi stimolanti sono classificabili in derivati del difenilmetano (fenolftaleina e bisacodile) e derivati antrachinonici (senna, cascara, aloe,

rabarbaro, ecc.). La fenoltaleina e il bisacodile hanno una comparsa di effetto estremamente variabile da un individuo all'altro. Generalmente è opportuno assumerli la sera prima di coricarsi possedendo, comunque, una latenza di effetto superiore alle 6 ore. I lassativi stimolanti, accelerando il transito del contenuto intestinale possono interferire con l'assorbimento dei farmaci; pertanto è consigliabile lasciar trascorrere un intervallo di almeno 2 ore tra l'assunzione del lassativo e quella di altri medicinali per via orale. Un eccessivo effetto lassativo, con disidratazione e perdita di elettroliti (specialmente ioni potassio), accompagnato da dolori crampiformi, può conseguire ad un sovradosaggio. L'abuso di questi farmaci può danneggiare gli enterociti e dar luogo a processi infiammatori del colon (7). Gli antrachinonici, derivati contenuti nella senna, nella cascara, nella frangola, nel rabarbaro e nell'aloe sono *pro-drug*, sostanze che si trovano in forma glicosidata e che devono essere idrolizzate ad agliconi per determinare azione farmacologica. Il glicoside raggiunge quindi intatto il colon dove i batteri idrolizzano il legame glicosidico rilasciando i derivati che in forma agliconica promuovono un effetto stimolante sul plesso mio-enterico aumentando l'attività della muscolatura liscia e quindi la defecazione. L'effetto si manifesta dopo circa 8-12 ore (8). Le droghe antrachinoniche possono determinare un effetto lassativo eccessivo che normalmente si accompagna a dolori addominali e diarrea. Un indice d'abuso di questi lassativi è la cosiddetta pseudomelanosi del colon, situazione reversibile entro le 4-12 settimane dalla sospensione del trattamento. Nonostante la questione determini ancora dibattito tra gli Autori, studi recenti hanno escluso l'attività promotrice di tumori del colon-retto legata all'uso cronico di questi lassativi. Anche la pseudomelanosi del colon, che sembrava associarsi ad un aumentato rischio di carcinoma colon-rettale, appare oggi, più correttamente, una situazione grazie alla quale è più immediata l'identificazione di carcinoma (9, 10). Gli Autori concordano invece sullo stato infiammatorio prodotto dall'uso dei lassativi stimolanti. Particolarmente impiegati quelli a natura antrachinonica, probabilmente in virtù della loro origine "naturale", determinano infatti infiammazione intestinale con dolore, spasmi, distensione addominale, meteorismo e flatulenza. Spesso il loro effetto lassativo si accompagna a stati diarroici a cui possono seguire nuove manifestazioni di stipsi (11). Da anni impiegato come lenitivo ed antinfiammatorio colonico, l'olio essenziale di menta (*Mentha piperita*) è principio attivo di numerose specialità farmaceutiche reperibili in Europa (ma non in Italia, se non in forma di integratori alimentari) che vengono impiegate con discreto suc-

cesso nella terapia della sindrome del colon irritabile. L'olio essenziale di menta antagonizza infatti una pompa del calcio presente sulle cellule dell'epitelio intestinale, provocando decontrazione ed effetto antispastico (12). Il preparato non ha mai ricevuto grande diffusione in relazione ad un suo evidente effetto collaterale che ne riduce l'applicabilità. L'olio essenziale di menta, come gran parte degli oli essenziali, provoca infatti un'evidente esofagite che è difficilmente contrastabile anche dalle normali procedure di gastroprotezione che si applicano galenicamente ai preparati che lo contengono. Più recentemente sono state sviluppate metodiche che determinano la colon-specificità dei preparati, la cui dissoluzione diviene così pH-dipendente (13). Attuando procedure di micro-incapsulazione seguite da metodiche di filmatura con eccipienti ad elevatissimo profilo di sicurezza come ammonio carbonato, trietilcitrate e gomma lacca, l'olio essenziale di menta si libera entrando in contatto con la mucosa intestinale solo a livello del colon, in presenza quindi di un viraggio di pH tra 6.8 e 7.2, tipico della transizione tenue-crasso. La liberazione dell'olio in questa sede, elimina totalmente il problema dell'esofagite e rende il preparato largamente impiegabile. Essendo la colon-specificità una tecnica galenica non limitante l'efficacia delle droghe antrachinoniche, è stato recentemente sviluppato un formulato colon-specifico contenente antrachinoni da *Senna angustifolia*, miscelati con oli microincapsulati di *Mentha piperita* e *Matricaria camomilla*, il cui impiego è finalizzato a contrastare la stipsi senza però determinare evidenti stati infiammatori caratterizzati da dolore, spasmi, distensione addominale, meteorismo, flatulenza e stati diarroici.

MATERIALI E METODI

Lo studio clinico, eseguito tra il 15 ottobre e il 15 dicembre del 2008, è stato condotto in maniera osservazionale, multicentrica e controllata ed è stato finalizzato ad evidenziare l'effetto lassativo, in relazione alla concomitante presenza di parametri infiammatori, di:

- 1) un preparato colon-specifico a base di sennosidi e oli essenziali commercializzato in Italia da PharmExtracta, Pontenure (PC), (gruppo A);
- 2) un preparato a base di sennosidi (Gruppo B);
- 3) un preparato a base di fibra da cuticola di semi di psillio (Gruppo C);
- 4) un preparato a base di lattulosio (Gruppo D).

Tutti i preparati sono disponibili in commercio. Lo studio è stato eseguito su pazienti affetti da stipsi e in assenza di evacuazione spontanea da 72 ore. I pazienti

valutati sono stati 117, quelli realmente arruolati 101. La posologia stabilita dal protocollo era, a seconda del gruppo di trattamento: 1 capsula di un preparato colon-specifico a base di sennosidi e olii essenziali (Gruppo A) corrispondente a 45 mg di sennosidi da *Senna angustifolia*, 100 mg di olio essenziale di *Mentha piperita* e 10 mg di olio essenziale di *Matricaria camomilla*; 48 mg di sennosidi (Gruppo B) in forma di 4 compresse da 12 mg ciascuna; 4 g di fibra di psillio (Gruppo C) in forma di 2 bustine da 2 g ciascuna; 10 g di lattulosio granulare (Gruppo D) in forma di bustina o sciroppo. Le somministrazioni avvenivano la sera stessa dell'arruolamento a circa 72 ore dall'ultima evacuazione spontanea. Il protocollo prevedeva l'arruolamento dei pazienti su base ambulatoriale e/o ospedaliera, la firma del consenso informato, la loro assegnazione ad uno dei 4 gruppi di trattamento previsti, il trattamento serale alle dosi sopra riportate in forma di somministrazione unica e la valutazione clinica ambulatoriale eseguita il giorno successivo. La valutazione ambulatoriale eseguita il giorno successivo prevedeva la valutazione dell'effetto lassativo, da verificarsi entro le 20 ore successive dalla somministrazione, e la parametrizzazione, su base analogico-visiva (0-10) secondo il modello di Scott-Huskisson (14, 15), dei seguenti sintomi: comparsa di diarrea, dolore/spasmi/tensione addominale, meteorismo, flatulenza. Durante la valutazione ambulatoriale veniva tenuta in considerazione anche l'eventuale comparsa di effetti collaterali. Criteri d'inclusione erano: la maggiore età, la firma del consenso informato da parte del paziente, la diagnosi di stipsi cronica da parte del medico curante, l'assenza di evacuazione spontanea da 72 ore. Criteri d'esclusione erano: età inferiore ai 18 e superiore ai 70 anni d'età, gravidanza, allattamento, sindrome del colon irritabile, diverticolite, rettocolite ulcerosa, ulcera gastro-duodenale in fase attiva, morbo di Chron, malattie delle vie biliari, malattia diabetica, megacolon congenito, atonia intestinale, stenosi, colostomia, crisi emorroidaria acuta, concomitante terapia con anticoagulanti, cardiocinetici, antiaritmici, uso di lassativi nelle 72 ore precedenti l'arruolamento. Da un punto di vista statistico, per verificare l'omogeneità dei gruppi al $t=0$, è stato impiegato il test del t di Student. Anche per verificare eventuali differenze statisticamente significative tra i valori di *score* clinico è stato utilizzato il test del t di Student.

RISULTATI

In maniera osservazionale, multicentrica e controllata abbiamo verificato l'azione di alcuni lassativi, a livello

ambulatoriale, su pazienti in assenza di evacuazione da 72 ore al fine di saggiarne l'efficacia lassativa dopo mono somministrazione e verificare la comparsa, e l'intensità, di fenomeni diarroici e di infiammazione intestinale, effetti collaterali tipici di questa classe di composti. I 101 pazienti arruolati sono stati assegnati ai 4 trattamenti stabiliti. I 4 gruppi così ottenuti si sono dimostrati omogenei per sesso, età e peso (Tab. 1).

In termini di azione/efficacia farmacologica (Tab. 2) è possibile osservare come i preparati a base di sennosidi (Gruppi A e B) abbiano determinato un effetto lassativo confrontabile (confrontabili erano anche il contenuto in sennosidi, 45 *verso* 48 mg, rispettivamente) e cioè di 23/28 (A) e di 23/26 (B). Differente invece, seppur non statisticamente significativo, il parametro "presenza di diarrea": 16/28 (A) *verso* 21/26 (B). Statisticamente significative, invece, le differenze in termini di sintomi infiammatori, dove nel Gruppo A si sono rilevati valori decisamente più bassi che nel Gruppo B. È possibile presupporre che la situazione infiammatoria, meno evidente nel Gruppo A rispetto a quella del Gruppo B, sia legata alla presenza, nel preparato impiegato nel Gruppo A, di olio essenziale di menta e olio essenziale di camomilla, entrambi descritti in letteratura come antinfiammatori per la mucosa intestinale. I pazienti del Gruppo C (fibra di psillio) dimostrano, come forse atteso, un'efficacia lassativa meno evidente ed una bassa induzione del fenomeno diarroico. Non elevati anche gli altri parametri legati a dolore intestinale e produzione di gas. Infine, i pazienti del Gruppo D (lattulosio) dimostrano una significativa performance del prodotto in termini di effetto lassativo, con modeste induzione diarroica e dolore intestinale. Molto evidenti però sono le problematiche legate alla presenza di gas intestinali, effetto collaterale del lavoro batterico di demolizione della fibra stessa. Gli effetti collaterali registrati al di fuori dell'ambito intestinale (Tab. 3) non sono infine sembrati imputabili, per incidenza e severità, ai particolari trattamenti specifici. Sono stati comunque considerati di lieve entità e transitori e non hanno necessitato di trattamento terapeutico.

CONCLUSIONI

Tipico prodotto da automedicazione, il lassativo ha intrinseco nel suo uso il desiderio del paziente di evacuare in maniera soddisfacente. Intrinseca nel suo uso vi è anche tutta una serie di manifestazioni infiammatorie e dolorose che si rendono manifeste nell'area intestinale sommatrice di una pregressa stipsi associata

Tabella 1 - Omogeneità* dei soggetti tra i 4 gruppi° di trattamento.

| Parametro | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo C | Gruppo D |
|-------------|----------|----------|----------|----------|
| Sesso (M/F) | 12/16 | 11/15 | 10/11 | 10/16 |
| Età (anni) | 36±9 | 37±10 | 39±8 | 36±9 |
| Peso (kg) | 83±18 | 74±13 | 81±17 | 79±15 |

* i valori espressi vanno intesi come Media ± Deviazione Standard; ° Gruppo A: sennosidi (45 mg) + olio essenziale di menta e di camomilla; Gruppo B: sennosidi (48 mg); Gruppo C: psillio 99% (4 g); Gruppo D: lattulosio (10 g).

Tabella 2 - Valutazione clinica, in relazione al gruppo° di trattamento, su pazienti in assenza di evacuazione spontanea da 72 ore.

| Parametro | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo C | Gruppo D |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Effetto lassativo [^] | 23/28 | 23/26 | 11/21 | 20/26 |
| Presenza di diarrea [^] | 16/28 | 21/26 | 2/21 | 10/26 |
| Dolore addominale* | 2.5±0.5° | 7.2±2.5 | 3.5±0.8 | 2.5±1.6 |
| Spasmi addominali* | 2.8±0.7° | 7.9±2.0 | 3.5±0.5 | 3.1±1.3 |
| Distensione addominale* | 2.8±0.9° | 8.1±1.5 | 3.3±0.4 | 3.5±1.8 |
| Meteorismo* | 2.9±0.6° | 7.5±2.2 | 4.4±0.7 | 7.7±1.4 |
| Flatulenza* | 2.6±0.6° | 7.8±2.1 | 4.9±0.8 | 7.9±1.5 |

[^] n° soggetti con sintomo/totale soggetti (gruppo); * i valori espressi vanno intesi come Media ± Deviazione Standard; valutazione clinica secondo scala analogica visiva di Scott-Huskisson (0-19); ° p < 0.01 verso Gruppo B; ° Gruppo A: sennosidi (45 mg) + olio essenziale di menta e di camomilla; Gruppo B: sennosidi (48 mg); Gruppo C: psillio 99% (4 g); Gruppo D: lattulosio (10 g).

Tabella 3 - Comparsa di effetti collaterali* (ad esclusione dell'area addominale) nei soggetti dei 4 gruppi° di trattamento.

| Evento registrato | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo C | Gruppo D |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------|---------------------------|
| Incidenza | 3/28 | 2/26 | 1/21 | 4/26 |
| Tipologia | gastrite (2) nausea (1) | gastrite (1) nausea (1) | nausea | cefalea (2) nausea (2) |

* tutti gli effetti registrati sono stati considerati transitori e di lieve entità; ° Gruppo A: sennosidi (45 mg) + olio essenziale di menta e di camomilla; Gruppo B: sennosidi (48 mg); Gruppo C: psillio 99% (4 g); Gruppo D: lattulosio (10 g).

alla comune irritazione esercitata dal lassativo per espletare la sua funzione. Tranne infatti i lassativi cosiddetti "meccanici", glucomannano, psillio e similari, che però hanno poca efficacia quando impiegati in mono somministrazione nella stipsi leggera o cronicamente nella stipsi ostinata, bene o male tutti i lassativi determinano fenomeni irritativi spesso proporzionali al loro successo terapeutico (l'evacuazione). Proprio partendo da questa considerazione, si è pensato di sviluppare una serie di preparati che, oltre al contenuto in principi attivi capaci di azione lassativa, contenesero al loro interno sostanze in grado di ridurre i fenomeni irritativi indotti. Nello sviluppo di questi prodotti si è fatto ricorso agli antrachinoni come agente

lassativo e all'olio essenziale di menta, largamente impiegato nella sindrome del colon irritabile (IBS) e all'olio essenziale di camomilla, caratterizzato dalla presenza di bisabololo, composto a nota azione anti-flogistica. Da alcuni anni è nota l'azione anti-IBS posseduta dall'olio essenziale di menta, utilizzato con grado di purezza del 100% e caratterizzato da un valore non inferiore al 50% in mentolo puro. Ad oggi, descrittivi l'uso dell'olio essenziale di menta nella terapia del colon irritabile e della dispepsia, sono stati pubblicati non meno di 16 studi clinici (in doppio cieco, contro placebo). Tali studi hanno raccolto ovviamente migliaia di pazienti adulti. In alcuni di questi studi è stata anche valutata l'azione del prodotto nella IBS che

colpisce l'infanzia. Tutti questi studi hanno evidenziato la grande validità del prodotto che è risultato efficace nel ridurre i sintomi irritativi e dolorosi (in presenza o meno di diarrea e con risoluzione di quest'ultima) in percentuali che vanno dal 65 all'85% dei casi già dopo poche settimane di trattamento. Il meccanismo d'azione del mentolo, e dell'olio essenziale che lo contiene, è sotto continua indagine. Ad oggi appare certa la loro azione a livello dei canali del calcio delle cellule intestinali. In effetti l'antagonismo sui canali del calcio può spiegare l'azione rilassante sulla muscolatura liscia che si evidenzia in clinica in soggetti trattati con olio essenziale di menta. Il blocco della pompa del calcio bloccherebbe la contrazione intestinale provocando la decontrazione e la ripresa di un movimento di contrazioni più ritmiche e non spasmodiche. L'antagonismo sui canali del calcio non esclude comunque altri possibili meccanismi d'azione che in qualche modo potrebbero contribuire all'efficacia anti-IBS dell'olio essenziale. Da sempre, però, la limitazione ad un suo uso allargato è legata alla scarsa tollerabilità del prodotto che, una volta ingerito, provoca gravi problemi di reflusso acido ed esofagite. Per questo motivo già negli ultimi 5 anni si è cominciato a fare ricorso all'olio di menta microincapsulato e/o gastroprotetto. Anche nel migliore dei casi, però, la gastroprotezione non determina la scomparsa totale della problematica del reflusso e dell'esofagite conseguente. Attraverso il cardias parte del prodotto refluisce infatti provocando particolare disagio nel paziente. Soprattutto nel paziente pediatrico il problema è fortemente sentito e limita quasi del tutto la sua possibilità d'impiego. L'innovazione è stata quindi quella della colon-specificità che allontana lungo tutto il tratto del tenue la presenza del prodotto dalla prossimità gastrica. Così facendo non solo è stato risolto il problema del reflusso e dell'esofagite, ma si è anche potenziata l'azione del prodotto per la quale la colon-specificità è una necessità fondamentale, costituendo la base di partenza per una corretta terapia di un disturbo primariamente del colon. La colon-specificità applicata ad un prodotto finalizzato a lenire l'area colonica consente l'impiego anche di altri prodotti normalmente non impiegati in quanto assorbiti a livello del tenue, dove possono generare metaboliti potenzialmente tossici e la cui tossicità diviene evidente soprattutto se impiegati a dosaggi elevati. Si prenda ad esempio il caso del bisabololo altamente concentrato (fino al 40-45%) contenuto nell'olio essenziale di camomilla. Dotato di una azione antiflogistica ben nota e documentata nei settori dermatologico, stomatologico ed otorinolaringoiatrico, viene scarsamente impiegato al di fuori di una possibile applicazione topica a causa di un possibile rischio

tossicologico se assorbito. La sostanza però è capace di arrestare i processi infiammatori cutanei, ed è stata testata, con esito favorevole, nelle dermatosi acute, nelle dermatiti da contatto, delle stomatiti, nelle afte, negli esantemi allergici e negli eczemi dimostrando al tempo stesso una notevole sicurezza d'impiego anche a livello di mucose. Attualmente il bisabololo viene considerato uno dei principi attivi più affidabili per il settore dermatologico, soprattutto per ciò che concerne l'infiammazione cutanea. In termini di attività, il prodotto mostra un'efficacia proporzionale a quella di un cortisonico. L'uso della colon-specificità consente in questo caso il ricorso, in maniera sicura, all'olio essenziale di camomilla. Questo infatti non viene assorbito in quanto rilasciato, dalla forma farmaceutica scelta, solo a livello del colon dove l'assorbimento (al di fuori da acqua e sali) è praticamente nullo. Rilasciato sulla mucosa del colon, l'olio essenziale di camomilla e/o il suo attivo bisabololo, può esercitare tutta la sua ben nota azione antiflogistica. Esempio di formulato colon-specifico, pH-dipendente capace di liberare i principi attivi a pH intorno a 7.2, contenente antrachinoni ad alto dosaggio (45 mg/capsula) e oli essenziali (menta, 100 mg/capsula, e camomilla, 10 mg/capsula) ad azione anti-flogistica, è il preparato che abbiamo verificato paragonandone l'azione lassativa con un preparato di riferimento, commercialmente disponibile, contenente una quantità sovrapponibile di sennosidi ma totalmente assente in termini di frazioni attive responsabili di azione antiflogistica. In parallelo, con le stesse modalità, abbiamo verificato l'azione lassativa e la concomitante risposta infiammatoria indotta da altri 2 preparati commercialmente disponibili a base di psillio, puro al 99%, e di lattulosio. Come dimostrano chiaramente i risultati, l'aggiunta di oli ad azione lenitiva e colon-specifica, a fronte di una medesima azione lassativa (82% Gruppo A verso 88% Gruppo B), riduce la manifestazione diarroica legata all'azione del lassativo antrachinonico (57% Gruppo A verso 81% Gruppo B) e migliora sensibilmente il quadro infiammatorio (dolore, spasmi e distensione) come anche i disturbi "meteorismo" e "flatulenza" riducendoli di circa il 65%. Per quanto concerne psillio e lattulosio, questi hanno dimostrato un'efficacia lassativa, rispettivamente, del 52% e del 77% con manifestazioni diarroiche rispettivamente, del 9.5% e del 38%. Come attendibile dalla scarse proprietà irritanti, i parametri infiammatori per entrambi i rimedi erano abbastanza bassi e comunque di circa il 35-40% inferiori a quelli visualizzati con il trattamento a base di soli sennosidi (Gruppo B). Menzione a parte, i pazienti trattati con lattulosio hanno manifestato evidenti problematiche legate a meteorismo e flatulenza. Infine, nessuno dei 4

trattamenti ha indotto manifestazioni collaterali specifiche. I casi di gastrite, nausea e cefalea evidenziati sono sembrati molto modesti e non hanno richiesto trattamento alcuno.

In conclusione questo studio osservazionale dimostra come l'aggiunta di ingredienti attivi antinfiammatori colon-specifici a preparazioni a base di antrachinoni mantenga inalterata la percentuale di successo terapeutico (evacuazione entro le 20 ore successive superiore all'80%), riduca la possibilità di manifestazione diarroica (23% circa) e la sintomatologia infiammatoria (65% circa). Essendo i dati qui mostrati validi per campioni di pazienti sottoposti alla mono somministrazione di un lassativo, nuovi studi sono stati ora avviati per evidenziare gli stessi parametri nella stipsi ostinata in campioni di popolazione che necessitano di terapia cronica.

BIBLIOGRAFIA

1. Foxx-Orenstein AE, McNally MA, Odunsi ST. Update on constipation: one treatment does not fit all. *Cleve Clin J Med* 2008 Nov;75(11):813-24.
2. Yu LL, Lutterodt H, Cheng Z. Beneficial health properties of psyllium and approaches to improve its functionalities. *Adv Food Nutr Res*. 2009;55:193-220.
3. Johanson JF. Review of the treatment options for chronic constipation. *Med Gen Med* 2007 May 2;9(2):25.
4. Pohl D, Tutuian R, Fried M. Pharmacologic treatment of constipation: what is new? *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Dec;8(6):724-8.
5. Hurdon V, Viola R, Schroder C. How useful is docusate in patients at risk for constipation? A systematic review of the evidence in the chronically ill. *J Pain Symptom Manage* 2000 Feb;19(2):130-6.
6. Sykes NP. Current approaches to the management of constipation. *Cancer Surv* 1994;21:137-46.
7. Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD003448.
8. de Witte P, Lemli L. The metabolism of anthranoid laxative. *Hepatogastroenterol* 1990; 37(6): 601-605.
9. Nusko G., Schneider B., Ernst H., Wittekind C., Hanhn EG. Melanosis coli- a harmless pigmentation or a precancerous condition? *Z Gastroenterol* 1997; 35(3): 313-318.
10. Borrelli F., Aviello G., Capasso R., Capasso F. Senna: a laxative devoid of carcinogenetic effects. *Arch Toxicol* 2006; 80(12): 873-878.
11. Hookey LC, Vanner S. A review of current issues underlying colon cleansing before colonoscopy. *Can J Gastroenterol* 2007 Feb;21(2):105-11.
12. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 Nov 13;337:a2313.
13. Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, Barbero GJ. Enteric-coated, pH-dependent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr* 2001 Jan;138(1):125-8.
14. Scott PJ, Huskisson EC. Measurement of functional capacity with visual analogue scales. *Rheumatol Rehabil* 1977 Nov;16(4):257-9.
15. Scott J, Huskisson EC. Accuracy of subjective measurements made with or without previous scores: an important source of error in serial measurement of subjective states. *Ann Rheum Dis* 1979 Dec;38(6):558-9. ●

P. Kumar, M. Clark (eds.)

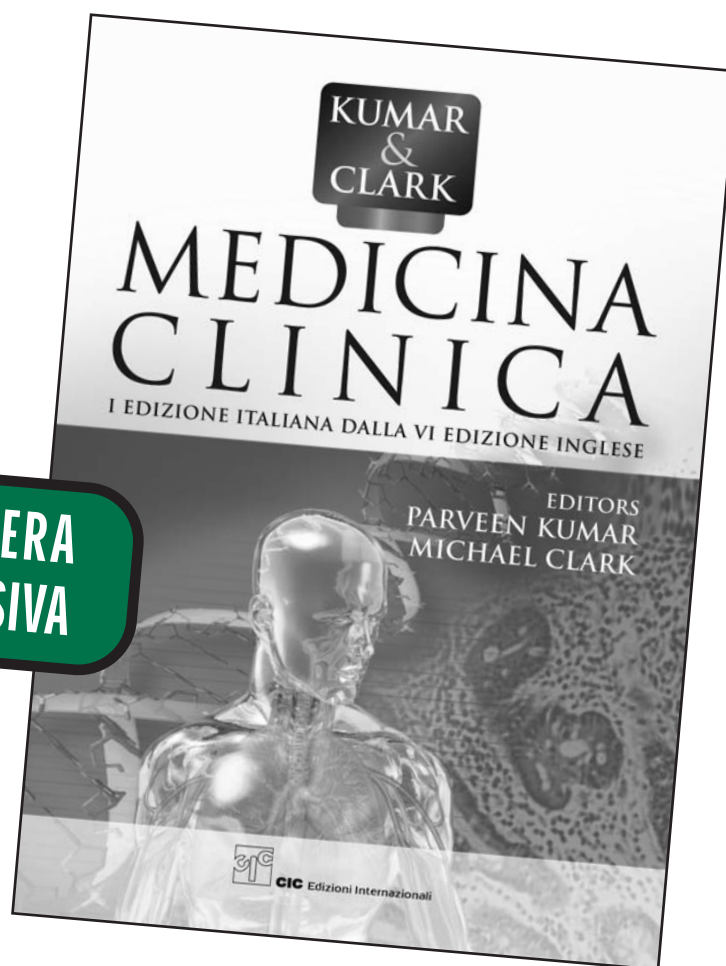
MEDICINA CLINICA

I edizione italiana dalla VI edizione inglese

45 Autori di fama
internazionale

49 Componenti del Comitato
Consultivo Internazionale

**un'OPERA
ESCLUSIVA**



Volume cartonato di 1528 pagine
con numerose tabelle e schemi
f.to cm 19,5x26,5
€ 130,00

Per acquisti on-line: www.gruppocic.com



CIC Edizioni Internazionali
Corso Trieste, 42 - 00198 Roma