

Trattamento delle patologie infiammatorie e distrofiche vaginali con un nuovo preparato a base di 10 mg di acido ialuronico, acido 18 β -glicirretico e sostanze naturali (Vaginol[®])

A. TOLINO, L. BATTISTA, A. D'ETTORE

RIASSUNTO: Trattamento delle patologie infiammatorie e distrofiche vaginali con un nuovo preparato a base di 10 mg di acido ialuronico, acido 18 β -glicirretico e sostanze naturali (Vaginol[®]).

A. TOLINO, L. BATTISTA, A. D'ETTORE

Le vulvovaginiti sono il motivo più frequente di visita ginecologica e il 75% delle donne manifesta almeno una volta nella vita un episodio infiammatorio-distrofico vaginale. La causa più frequente è di natura infettiva, per lo più batterica, mentre nel 20-30% dei casi è dovuta alla Candida Albicans e non. Le vulvovaginiti da Candida non Albicans danno gli stessi sintomi di un'infezione urinaria, con conseguente impiego incongruo di antibiotici, responsabili di aggravamento del quadro clinico, elevata incidenza di forme ricorrenti e spesso croniche.

In questo studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza di un nuovo preparato con un quantitativo di acido ialuronico di 10 mg, doppio rispetto ai preparati attualmente in commercio, in associazione con acido 18 β -glicirretico e sostanze naturali ad azione antimicrobica, antinfiammatoria, lenitiva, cicatrizzante, trofica, riepitelizzante.

Lo studio si basa sulla valutazione di 35 pazienti affette da vulvovaginite di varia natura e 15 pazienti che avevano effettuato un trattamento per neoplasia intraepiteliale di vario grado.

Alla visita di controllo effettuata dopo 30 giorni la quasi totalità delle pazienti con vulvovaginite presentava una netta riduzione della sintomatologia e negativizzazione dell'esame obiettivo, mentre delle 15 pazienti conizzate solo 1 presentava una piccola area di tessuto di granulazione e 2 riportavano un quadro di modesta congestione cervicale. Inoltre, nelle pazienti in epoca menopausale tale preparato ha svolto un'azione idratante ed elasticizzante, riducendo in maniera significativa secchezza vaginale e dispareunia.

SUMMARY: Treatment of vaginal dystrophic and inflammatory pathologies with a new product containing 10 mg of hyaluronic acid, 18 β -glycyrrhetic acid and natural compounds (Vaginol[®]).

A. TOLINO, L. BATTISTA, A. D'ETTORE

The 75% of women undergo a vaginal dystrophic and inflammatory event at least once in their life.

The infective cause is the major. This survey performed on 35 patients affected by vulvovaginitis and on 15 patients subjected to CIN treatment, deals with the evaluation of both effectiveness and safety of a new product containing 10 mg of hyaluronic acid which represents the double quantity of the same product available on the market, together with 18 β -glycyrrhetic acid and natural compounds with balsming, antibacterial, antiinflammatory, cicatrizing and trophic effects. The control results after 30 days have shown almost the total recovery for the patients with vulvovaginitis whereas one out of 15 subjected to CIN treatment showed a little area of granulation tissue and two resulted affected by a light cervical congestion.

Both hydrating and elasticizing effects are also observed in menopausal patients in which vaginal dryness and dispareunia are drastically reduced.

KEY WORDS: Vulvovaginite - Patologie infiammatorie - Patologia distrofica - Trattamento - Sostanze naturali.
Vulvovaginitis - Inflammatory pathologies - Dystrophic pathologies - Treatment - Natural compounds.

Introduzione

La vaginite è un'infiammazione della mucosa vaginale, che può essere causata da un'infezione batterica, virale o fungina, da un trauma (inserimento di corpi estranei, biancheria o pantaloni troppo stretti), da sostanze chimiche (eccesso di applicazioni di lavande) o da allergie a tessuti, saponi, deodoranti o farmaci (Fig. 1).

Queste infiammazioni, che di solito interessano anche i genitali esterni, configurando quindi una vulvovaginite, possono essere episodiche, recidivanti e in alcuni casi addirittura croniche.

La causa più frequente è di natura infettiva, per lo più batterica (vaginosi batterica), mentre nel 20-30% dei casi è dovuta alla *Candida Albicans*.

I sintomi sono rappresentati da perdite genitali, prurito, bruciore e dolore, tale da rendere talvolta impossibili i rapporti sessuali.

Le vulvovaginiti sono il motivo più frequente di visita ginecologica e il 75% delle donne, indipendentemente da abitudini igieniche e stile di vita manifesta almeno una volta nella vita una vulvovaginite; nel 40-50% si verifica una recidiva e nel 5% si sviluppa una forma cronica.

In condizioni normali la vagina ospita al suo interno numerosi microrganismi non patogeni o solo potenzialmente patogeni, che costituiscono la normale flora microbica. Essi sono:

- ❖ *Lactobacillus acidophilus*, comunemente detto lattobacillo, molto importante nel regolare il grado di acidità vaginale, nonché l'entità della restante flora microbica;
- ❖ Difteroidi
- ❖ *Stafilococcus epidermidis*
- ❖ Streptococchi vari
- ❖ *Escherichia Coli*
- ❖ Batteri anaerobi vari
- ❖ *Candida Albicans*.



Fig. 1 - Vulvovaginite.

La salute vaginale dipende dall'equilibrio fisiologico tra tutti i microrganismi presenti. L'ambiente piuttosto acido, con un pH intorno a 4 è il risultato di tale buon equilibrio e previene l'eccessiva crescita di germi patogeni.

Le perdite vaginali patologiche vanno differenziate dalla secrezione vaginale fisiologica, generalmente piuttosto chiara, mucoide e trasparente, che è presente in tutte le donne ed è costituita prevalentemente da muco cervicale, cellule di sfaldamento, prodotti della microflora, essudato delle ghiandole sebacee, fluido endometriale e tubarico.

La secrezione vaginale fisiologica è prodotta in entità variabile da donna a donna, anche a seconda di razza ed etnia, è scarsa quando vi è poca stimolazione ormonale estrogenica, come avviene prima della pubertà e dopo la menopausa; è più abbondante a seguito di stimolazione sessuale o emotiva, in corrispondenza dell'ovulazione, in corso di gravidanza e di assunzione di contraccettivo orale ormonale, quando la quota di estrogeni circolanti è elevata.

Microrganismi di diversa origine possono infettare la vagina determinando l'insorgenza della vulvovaginite; essi sono più frequentemente rappresentati da:

- ❖ *Candida Albicans*, che è un saprofito del tubo digerente e della cavità buccale ed è presente in vagina quale saprofito nel 10-20% delle donne asintomatiche, ma che può diventare patogeno in alcune circostanze. I sintomi sono rappresentati da: leucorrea, cioè perdite vaginali biancastre e grumose, della consistenza simile a ricotta prive di odore, arrossamento, prurito, bruciore e talvolta disuria. È possibile la trasmissione per via sessuale, ma il più delle volte si tratta di un'infezione opportunistica di origine endogena, condizionata dall'ambiente vaginale e dalle condizioni generali dell'organismo, in concomitanza di situazioni che abbassano la difesa locale svolta dalla flora microbica "buona".

Il 5-15% delle infezioni vaginali micotiche può essere sostenuto da specie non Albicans, quali:

1. *Candida Glabrata* o *Torulopsis Glabrata*, responsabile delle forme cliniche recidivanti o resistenti ai comuni trattamenti
2. *Candida Tropicalis*
3. *Candida Krusei*
4. *Candida Parapsilosis*.

Le vulvovaginiti da *Candida* non Albicans presentano alcune peculiarità epidemiologiche e cliniche, dal momento che il 25-40% delle donne è asintomatico; spesso danno gli stessi sintomi di un'infezione urinaria, con il conseguente impiego incongruo di antibiotici, a loro volta responsabili di aggravamento del quadro clinico; elevata incidenza di forme ricorrenti e spesso croniche.

- ❖ *Trichomonas vaginalis*, un protozoo che viene tra-

smesso per via sessuale e che provoca la comparsa di abbondanti perdite vaginali, di colorito gialloverdastro, maleodoranti, che si accompagnano ad intenso prurito e bruciore, dispareunia e disuria.

- ❖ *Gardnerella vaginalis* che causa perdite maleodoranti, bianche o grigiastre, dall'aspetto schiumoso e opaco.

Fattori predisponenti

- ❖ Igiene intima non corretta, che causa il trasporto di batteri intestinali verso l'introito vaginale.
- ❖ Applicazione di diaframmi intravaginali.
- ❖ Deficit immunitari.
- ❖ Diabete.
- ❖ Attività sessuale con partner multipli.
- ❖ Fattori ormonali, in quanto elevati livelli di estrogeni, come in gravidanza o per uso di contraccettivi orali, inducono nell'ambiente vaginale una più alta disponibilità di glicogeno, essenziale per l'adesione della *Candida* alle cellule epiteliali vaginali e per la crescita fungina.
- ❖ Fattore immunitario-infiammatorio, rappresentato dall'uso indiscriminato di antibiotici o glucocorticoidi immunosoppressori e spermicidi.

Prevenzione

- ❖ Uso moderato di saponi e detergenti per l'igiene intima con un pH acido.
- ❖ Evitare l'utilizzo di biancheria intima sintetica, ma indossare indumenti di cotone o seta che favoriscono la traspirazione, evitando il crearsi di un ambiente caldo-umido.
- ❖ Evitare di indossare indumenti, come i pantaloni troppo stretti.
- ❖ Utilizzare asciugamani ed accappatoi personali.
- ❖ Fare attenzione nell'uso dei servizi igienici al di fuori della propria abitazione.
- ❖ Utilizzo del preservativo per la prevenzione di tutte le malattie sessualmente trasmesse.
- ❖ Dieta sana, ricca di aglio che è un antimicotico naturale, evitare caffè e zucchero, che sconvolgono l'equilibrio alcalino, creando il terreno ideale per un'infezione micotica.

Materiali e metodi

Presso il nostro ambulatorio abbiamo esaminato 35 pazienti, di età compresa tra 18 e 50 anni di età, che presentavano un quadro clinico caratterizzato da prurito, bruciore con dispareunia e perdite vaginali di vario colore, liquide o filanti, inodori o maleodoranti,

nonché 15 pazienti che avevano effettuato un trattamento elettrochirurgico o a lama fredda per neoplasia intraepiteliale (CIN) di vario grado. Venivano escluse le pazienti HIV positive.

Tali donne sono state sottoposte a visita ginecologica, esame microscopico a fresco con aggiunta di una goccia di soluzione fisiologica, esame colturale del secreto vaginale e colposcopia.

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo preparato, sotto forma di ovulo, con un quantitativo di *acido ialuronico* doppio rispetto ai preparati attualmente in commercio, in associazione ad *acido 18β-glicirretico* e sostanze naturali.

Pertanto tutte queste pazienti sono state trattate con un ovulo in vagina a sera per 10 sere consecutive e poi rivalutate clinicamente dopo 30 giorni.

Alle donne, inoltre, veniva consegnato un questionario circa l'evoluzione della sintomatologia, da compilarsi ogni 10 giorni, dall'inizio della terapia, dove veniva attribuito un punteggio da 0 a 10 all'intensità di ogni sintomo (bruciore, prurito, dispareunia, secchezza vaginale, perdite vaginali).

Risultati

All'esame obiettivo esse presentavano una mucosa vaginale iperemica, perdite vaginali di vario tipo, iperemia vulvare ed in taluni casi ectropion a livello cervicale.

Di tali pazienti, 16 (46%) risultarono affette da vaginosi batterica aspecifica, 12 (34%) da vaginite da *Candida Albicans*, 4 (11%) da *Candida non Albicans*, 2 (6%) da *Gardnerella*, 1 (3%) da *Trichomonas* in base ai risultati dell'esame microscopico a fresco e del tampone vaginale (Fig. 2).

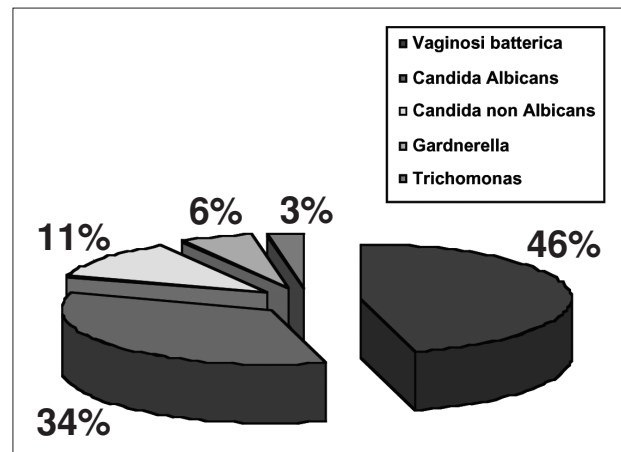


Fig. 2 - Risultati dell'esame microscopico a fresco e del tampone vaginale.

Delle 15 pazienti sottoposte a conizzazione, 7 (46%) avevano diagnosi finale di CIN I, 4 (27%) di CIN II e 4 (27%) di CIN III (Fig. 3).

Alla visita di controllo effettuata dopo 30 giorni, 30 pazienti presentavano una netta riduzione della sintomatologia con negativizzazione dell'esame obiettivo, mentre le restanti 5 hanno raggiunto un risultato positivo dopo prolungamento del trattamento per altri 10 giorni (Figg. 4 e 5 - grafici ottenuti mediante l'elaborazione dei dati ricavati dai questionari somministrati alle pazienti).

Tra le 15 pazienti conizzate, al controllo colposcopico la maggioranza delle pazienti presentava un quadro colposcopico buono con completa riepitelizzazione dell'area trattata, una presentava una piccola area di tessuto di granulazione e due riportavano un quadro di modesta congestione cervicale.

Molto alto è stato l'indice di gradimento di tale presidio terapeutico, dal momento che non ha provocato bruciore o fenomeni di sensibilizzazione in nessuna delle donne trattate, non lascia residui sulla biancheria intima, al contrario di molte altre formulazioni in crema o ovuli. Solo una donna non ha gradito l'odore di uno dei costituenti, la *melaleuca alternifolia*, mentre per la maggioranza tale odore era indifferente. Invece tre pazienti lo hanno definito "odore di pulito", legato all'azione antimicrobica e deodorante del componente stesso, trovandolo di proprio gradimento.

Delle pazienti esaminate, interessante è stato quanto riscontrato in 4 di esse in menopausa. Infatti, al termine dei 10 giorni di terapia esse hanno notato un miglioramento della secchezza vaginale e della dispareunia.

Conclusioni

La presenza di *acido ialuronico*, presente come sale sodico, con un dosaggio di 10 mg/ovulo, idrata e lubrifica l'ambiente vaginale e stimola la funzionalità cellulare.

La presenza di *acido ialuronico* con un dosaggio doppio (10 mg/ovulo) rispetto ai preparati in commercio crea le condizioni ottimali per una corretta e veloce riepitelizzazione, anche nel danno termico-escissionale provocato dal trattamento elettrochirurgico.

Questo polisaccaride naturale, presente nel nostro organismo, è responsabile dell'idratazione, del turgore e della compattezza della mucosa, in quanto stimola i fibroblasti e produce collagene per il processo di riepitelizzazione.

L'*acido ialuronico* del connettivo non rappresenta solo un componente strutturale, ma interviene in diverse funzioni del tessuto stesso. Garantisce al tessuto tono, trofismo ed elasticità che dipendono anche dalla

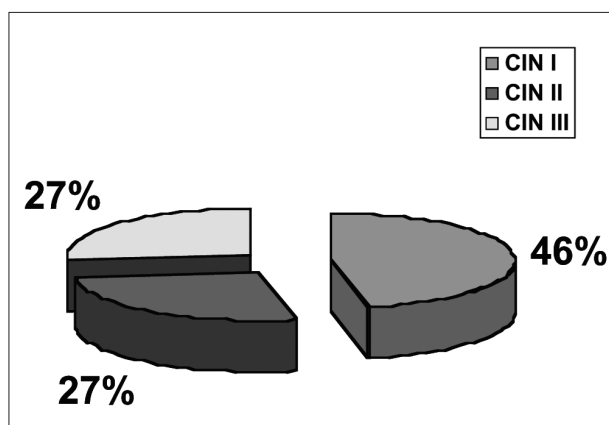


Fig. 3 - Esiti dell'esame istologico delle pazienti sottoposte a conizzazione

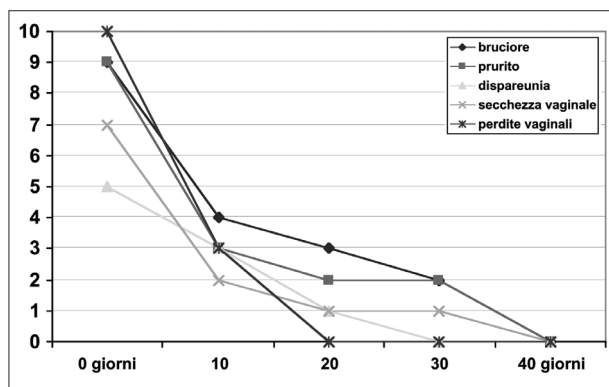


Fig. 4 - Intensità ed evoluzione della sintomatologia.

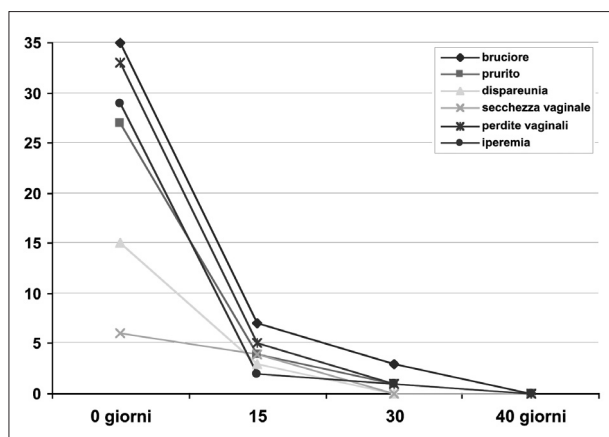


Fig. 5 - Numero delle pazienti con sintomatologia.

vitalità delle strutture cellulari, fibrillari e vascolari presenti nella sostanza.

L'importanza dell'*acido ialuronico* è da imputarsi alla sua attività di mediatore della migrazione cellulare, accelerando la cicatrizzazione delle lesioni in quanto

influenza l'attività delle popolazioni cellulari coinvolte nel processo di riparazione tissutale. Inoltre, nel processo di riepitelizzazione la presenza di *acido ialuronico*, mantenendo il tessuto in stato di idratazione, favorisce lo scorrimento delle cellule epiteliali. L'interazione dell'*acido ialuronico* con le macromolecole della matrice è determinante per la formazione di un substrato ideale alla migrazione cellulare.

La presenza di *vitamina E* assicura un'attività antiossidante nei confronti dei radicali liberi ed un'azione protettiva sulle mucose; è una molecola con azione antiossidante di natura non enzimatica, ha capacità antinfiammatorie, intervenendo nei processi di cicatrizzazione dei tessuti.

Il *Tea Tree Oil* con la sua naturale azione antimicrobica selettiva protegge dalle alterazioni della flora microbica vaginale.

Il *Tea Tree Oil*, detto anche *olio di melaleuca* ha un'azione germicida. È capace di provocare un danno strutturale alla parete e alla membrana della cellula batterica o micotica, con conseguente denaturazione dei costituenti vitali microbici della cellula.

È un agente antisettico e battericida unico per le sue caratteristiche: penetra in profondità per il trattamento senza danneggiare o irritare i tessuti sani.

La ricerca ha mostrato che il *Tea Tree Oil* è 415 volte più forte dei normali disinfettanti per la casa, tuttavia è molto meno pungente come disinfettante per lievi abrasioni e, ovviamente, è un prodotto totalmente naturale.

Il *Tea Tree Oil* ha superato il test Kelsey-Sykes, cioè il più severo test esistente dei prodotti antisettici (Int. J. Aroma Therapy, 1988).

È stato ampiamente studiato l'uso del *Tea Tree Oil* nel trattamento della vaginite da *Trichomonas vaginalis* o *Candida Albicans*, della cistite e della cervicite.

L'*acido 18-β-glicirretico* ed i principi attivi presenti negli estratti vegetali di *Centella Asiatica*, *Calendula* ed *Arnica* hanno un'azione lenitiva, contrastano i processi infiammatori e contribuiscono al ripristino di un'ottimale funzionalità della mucosa vaginale.

L'*acido 18-β-glicirretico* è un acido triterpenico ottenuto per l'idrolisi dell'acido glicirrizico. Svolge una notevole azione antinfiammatoria e cicatrizzante senza dar luogo al fenomeno "rebound" al cessare del trattamento.

Ha una elevata attività antinfiammatoria e per tale motivo viene utilizzato nella terapia degli stati irritativi delle mucose ed è inoltre dotato di un forte potere cicatrizzante e quindi risulta indicato nelle situazioni di forte irritazione e prurito.

La *Centella Asiatica* mostra un particolare trofismo per il tessuto connettivo stimolando principalmente la sintesi di glicosaminoglicani, componenti fondamentali della matrice amorfa del tessuto connettivo, in mi-

sura minore la sintesi delle componenti fibrillari (collagene ed elastina).

La sua attività si manifesta con due azioni terapeutiche principali: vasoprotettiva e trofico-cicatrizzante.

L'azione trofico-cicatrizzante si esplica producendo una migliore vascolarizzazione, stimolando il sistema reticolo-endoteliale favorendo la riparazione dei tessuti sia per via interna che esterna.

Tale azione è dovuta ad un effetto simil-anabolizzante, capace di stimolare la sintesi delle proteine strutturali del connettivo; in effetti la *Centella* agisce unicamente sugli aminoacidi come prolina, idrossiprolina ed alanina che costituiscono il 40% degli aminoacidi totali del connettivo stesso.

Si ritiene che l'attività farmacologica della *Centella* sia dovuta a svariati costituenti saponifici, capaci di stimolare *in vitro* la produzione di collagene di tipo I, una proteina coinvolta nella riepitelizzazione dei tessuti.

Il meccanismo d'azione sembra essere duplice: aumento della sintesi di collagene e dei mucopolisaccaridi di acidi e inibizione della fase infiammatoria delle lesioni.

La *Calendula* è da sempre conosciuta e utilizzata soprattutto per uso esterno, per la sua attività antinfiammatoria, antisettica, cicatrizzante.

L'attività antimicrobica, soprattutto sui gram positivi, antifungina e antivirale è da attribuire soprattutto all'olio essenziale. Non meno importanti sono l'azione antinfiammatoria con aumento dell'attività fagocitaria del sistema reticolo endoteliale, incremento della produzione di fibrina e della formazione di tessuto di granulazione.

La *Calendula*, inoltre, tende ad equilibrare l'idratazione della mucosa e ne migliora la circolazione sanguigna, agisce come cicatrizzante, antinfiammatorio, emolliente, lenitivo, rinfrescante, riepitelizzante, antisettico, protettivo, eutrofico.

Nella *Calendula* sono presenti alcuni polisaccaridi immunostimolanti, che determinano un'induzione leucocitaria ed una proliferazione connettivale, accelerando i processi di riepitelizzazione, un'azione antinfiammatoria per l'apparato genitale.

È stato dimostrato che è capace di inibire *in vitro* la crescita di *E. Coli*, *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* e *Candida Albicans*.

L'applicazione topica di *Calendula* ha accelerato la velocità di concentrazione e di riepitelizzazione.

L'*Arnica* contiene numerosi flavonoidi, triterpeni, lattoni sesquiterpenici ed un olio essenziale, dotati di attività antinfiammatoria per uso topico. È un'erba medicinale con eccezionali proprietà antisettiche e disinfettanti.

La presenza di *acido lattico* è capace di ripristinare l'ambiente fisiologico e quindi l'ecosistema vaginale assicurando a breve termine remissione della sintoma-

tologia, ristabilendo i valori fisiologici del pH e di conseguenza la sintomatologia legata allo stato infiammatorio/irritativo (prurito, leucorrea, secchezza vaginale) si riduce.

In definitiva, la somministrazione di Vaginol® ovuli ha favorito una veloce ed ottimale riepitelizzazione, scomparsa della sintomatologia e negativizzazione dell'esame obiettivo, in virtù anche di una composizione con un quantitativo doppio di *acido ialuronico*, fino ad oggi mai utilizzato nella pratica terapeutica.

L'associazione di sostanze lenitive, quali *acido 18-β-glicirretico*, *Centella Asiatica*, *Calendula* ed *Arnica* con-

trasta i processi infiammatori e contribuisce al ripristino di una ottimale funzionalità della mucosa vaginale.

Da non trascurare è il gradimento di tale presidio terapeutico mostrato da tutte le pazienti in trattamento, ed in particolare la mancanza di residui sulla biancheria intima.

Interessante, infine può essere l'utilizzo di questo presidio terapeutico nelle pazienti in epoca menopausale. Infatti, svolge un'azione, grazie al dosaggio di 10 mg/ovulo di *acido ialuronico*, lubrificante e tonificante, contribuendo a restituire alla mucosa vaginale elasticità, tono e morbidezza.

Bibliografia

1. BLACKWELL A.L.: *Tea Tree Oil and anaerobic (bacterial) vaginosis*. Lancet 1991; 337(2): 300.
2. BOSELLI F., VEZZANI C., CHIOSSI G.: *Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento elettrochirurgico della cervice uterina*. La Colposcopia in Italia 2002; 28: 25-28.
3. DE FALCO C.L., VOLPICELLI T., BORRUTO CARACCIOLO G., SODANO A., D'ANTÒ V., BATTISTA L., BUCCINO E., TOLINO A.: *Ruolo della somministrazione di lattobacilli nella protezione dell'ecosistema vaginale*. Giorn It Ost Gin 2002; 24:401-03.
4. D'ETTORE A., FARINA A., CACCAVALE C., DE SIMONE F., SOLE E., GRIFFO A., TOLINO A.: *Vulvo-vaginiti nell'infanzia e nell'adolescenza: nostra esperienza*. Atti VI Convegno Nazionale Incontri Pediatrici Normanni "Problematiche in Pediatria e Neonatologia: dall'infanzia all'adolescenza" ASL CE2 pag. 367 Aversa, 22-24 Novembre 2002.
5. D'ETTORE A., GAMBARDELLA V., FARINA A., CACCAVALE C., D'ANTÒ V., GIANNOTTI F., STAIANO S., TOLINO A.: *Valutazione dell'incidenza delle micosi nelle infezioni cervico-vaginali in relazione allo stato ormonale della donna*. Giorn It Ost Gin 2002; 24: 515-17.
6. FIRENZUOLI F.: *Candidecarenze: curare naturalmen-*
te le infezioni urogenitali. Vita e Salute, 1992, 12.
7. FIRENZUOLI F.: *Fitoterapia – guida all'uso clinico delle piante medicinali*. III Edizioni Masson Ed. 2004.
8. MORABITO L.: *Vaginiti micotiche:risultati ottenuti dopo trattamento con un nuovo prodotto a lento rilascio di clorexidina, clotrimazolo, acido beta-glicirretico*. La colposcopia in Italia 2005; 22: 22-25.
9. SCALDARELLA L.O., BATTISTA L., CICCARELLI N., PALMA A., TRAPANESE A., D'ETTORE A., VOLPICELLI T., TOLINO A.: *Infezioni vaginali e rischio di rottura intempestiva delle membrane*. Atti LXXX Congresso S.I.G.O. Genova, 27-30 giugno 2004.
10. SOLE E., BORRUTO CARACCIOLO G., CIVITILLO R.M., CHIACCHIO G., D'ANTÒ V., TORTORA A., VOLPICELLI T., TOLINO A.: *Ruolo ed incidenza della Gardnerella Vaginalis nella genesi delle vulvo-vaginiti*" Atti Giornate Scientifiche – Facoltà di Medicina e Chirurgia, Farmacia, Medicina Veterinaria, Agraria – Napoli 15-16 aprile 1999, pag. 78.
11. SPIGNOLI G., MERCATI V., BONCOMPAGNI E.: *Guida Bibliografica ai più noti fitoterapici*. Aboca Ed. 1999.