

Revisione della fitoterapia occidentale nella sindrome premestruale

G. DANTE, F. FACCHINETTI

RIASSUNTO: Revisione della fitoterapia occidentale nella sindrome premestruale.

G. DANTE, F. FACCHINETTI

La sindrome premestruale (PMS) è una condizione caratterizzata dalla presenza sia di sintomi fisici che psichici che si manifestano tipicamente durante la fase luteale del ciclo.

Ad oggi non esiste una terapia unica, risolutiva e ben codificata della PMS, gli approcci terapeutici si possono dividere in due gruppi: terapia convenzionale e terapia non convenzionale, negli ultimi anni la ricerca scientifica sulle terapie non convenzionali, e in particolare sui fitoterapici ha avuto un notevole aumento.

Scopo dello studio è condurre una revisione sistematica della letteratura internazionale per individuare il numero di studi randomizzati controllati (RCT) riguardanti l'utilizzo di fitoterapici nella terapia della PMS. La revisione sistematica è stata condotta tramite la ricerca informatica degli articoli, gli RCT sono stati quindi valutati utilizzando la Scala di Jadad.

Sono risultati 16 RCT: 8 sul Vitex Agnus Castus, 6 sull'Olio di Rosa Canina, 1 sull'Hypericum Perforato, 1 sul Ginkgo Biloba. Dall'analisi di questi RCT risulta che i fitoterapici sui quali sono disponibili più dati e che possono essere impiegati con maggior successo nella terapia della PMS sono quelli a base di Agno Casto.

KEY WORDS: Sindrome premestruale - Studio randomizzato controllato - Vitex Agnus Castus
Olio di Rosa Canina - Hypericum perforato - Ginkgo Biloba.

Introduzione

La sindrome premestruale (PMS) è una condizione caratterizzata dalla presenza sia di sintomi fisici che psichici che si manifestano tipicamente durante la fase luteale del ciclo, ovvero nei giorni che precedono la comparsa della mestruazione e durante i primi giorni della mestruazione stessa. Dai dati riportati in letteratura risulta che nella popolazione generale circa l'85% delle donne sperimenta regolarmente in fase premestruale alcuni sintomi psicologici e fisici minori tollerabili, mentre solo nel 5-10% dei casi meritano di essere trattati, in quanto influenzano negativamente la vita della donna

provocando alterazioni sia a livello dei rapporti familiari che lavorativi. L'eziologia della PMS è stata solo in parte definita: una delle ipotesi più accreditate la inquadra come un disturbo ad eziologia multifattoriale provocato da una ipersensibilità del sistema nervoso centrale nei confronti delle fluttuazioni cicliche degli steroidi gonadici e dei loro metaboliti neuroattivi, in assenza di alterazioni quantitative degli stessi.

La mancanza di una definizione universalmente accettata e di un marker clinico o biologico obiettivo fa sì che non esista una terapia unica, risolutiva e ben codificata della PMS. Gli approcci terapeutici si possono però dividere in due gruppi principali: terapia convenzionale e terapia non convenzionale (Tab. 1). La scelta tra i differenti approcci farmacologici è generalmente dettata dalla gravità della PMS. Si tende infatti ad adottare metodi non farmacologici, cosiddetti "alternativi" per le forme più lievi, mentre gli approcci farmacologici, sia ormonali che non ormonali vengono riservati ai casi più gravi e invalidanti. La terapia chirurgica viene impiegata in pochi casi, generalmente quando si è assistito ad un

Azienda Policlinico di Modena
Dipartimento Materno-Infantile

Relazione presentata in occasione del Congresso
"Integratori e fitofarmaci nelle patologie ostetrico-ginecologiche"
Modena, 8 marzo 2008

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - PRINCIPALI APPROCCI TERAPEUTICI IMPIEGATI NELLA PMS.

| |
|--|
| <p>Metodi non farmacologici psicoterapia, agopuntura, omeopatia, yoga, qigong, aromaterapia, riflessologia, massaggio, terapia di rilassamento e cognitivo comportamentale, training autogeno, biofeedback, esercizio fisico aerobico eliminare la caffeina e il cloruro di sodio, assumere bevande ricche di carboidrati, supplementare i pasti con Vitamina B6, L-triptofano, calcio e magnesio Vitex Agnus Castus</p> |
| <p>Terapie farmacologiche non ormonali Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) Ansiolitici Spironolattone</p> |
| <p>Terapie farmacologiche ormonali Contraccettivi orali estroprogestinici Agonisti dell'ormone rilasciante le gonadotropine</p> |
| <p>Terapia chirurgica Salpingo-ovariectomia bilaterale</p> |

fallimento di diversi metodi terapeutici e la PMS ha un effetto fortemente invalidante sulla vita della donna (1).

Scopo dello studio

Negli ultimi anni la prescrizione di fitoterapici ha registrato un notevole aumento. In passato l'esperienza medica sugli estratti dalle piante era basata esclusivamente su terapie impostate empiricamente e su studi condotti su gruppi ristretti di pazienti e quindi privi di validità scientifica. Attualmente la ricerca in questo ambito si è evoluta e sono presenti in letteratura numerosi studi condotti secondo regolari criteri scientifici. Nonostante ciò il numero di studi randomizzati controllati (RCT), e quindi di studi con buona validità scientifica, è limitato. Scopo di questo studio è stato quello di condurre una revisione sistematica della letteratura internazionale per individuare il numero di RCT riguardanti l'utilizzo di fitoterapici nella terapia della PMS.

Materiali e metodi

La revisione sistematica è stata condotta tramite la ricerca informatica degli articoli attraverso Pub-Med. Quest'ultima è una banca dati gratuita per gli utenti di Internet, garantisce l'accesso a varie banche dati: medline, oldmedline, oltre a records *In Process1* e *Publisher Supplied2* e viene aggiornata ogni giorno. Medline è la

banca dati bibliografica della *U.S. National Library of Medicine* e copre i settori della medicina, infermieristica, odontoiatria, medicina veterinaria, il sistema sanitario e le scienze precliniche. Contiene più di 15 milioni di record bibliografici a partire dal 1966, per la gran parte in lingua inglese, tratti da circa 4800 periodici biomedici. *Oldmedline* contiene citazioni dal 1951 al 1965, senza termini indicizzatori MESH e senza abstracts. Per la ricerca sono state utilizzate differenti "parole chiave" e sono state così ottenute "Systematic Reviews" dalle quali sono stati estrapolati RCT. Altre ricerche effettuate con altre "parole chiave" associate a "limiti di ricerca" hanno prodotto direttamente RCT. Sono stati presi in esame gli anni dal 1980 al 2006. Gli RCT sono stati quindi valutati utilizzando la Scala di Jadad. Questa è uno strumento validato che serve per valutare la qualità metodologica di un RCT ed analizza l'adeguatezza della randomizzazione, del doppio cieco e della perdita al follow up. Lo score totale può variare da 0 a 5 e si considera di buona qualità un RCT che ottenga un punteggio > 3 (Fig. 1).

La scala di Jadad sembra produrre risultati validi. È stato infatti dimostrato che gli studi che ottengono un punteggio minore o uguale a 2 tendono a produrre effetti legati al trattamento che sono superiori del 35% di quelli prodotti da RCT con 3 o più punti (2).

Risultati

La ricerca così condotta ha prodotto i seguenti risultati: tramite la ricerca informatica sono stati ottenuti 63 articoli; di questi solo 16 sono RCT. Precisamente 8 sul Vitex Agnus Castus (7 in lingua inglese, 1 in tedesco), 6 sull'Olio di Rosa Canina (tutti in lingua inglese), 1 sull'*Hypericum Perforatum*, 1 sul *Ginkgo Biloba* (in lingua francese) (Tab. 2). Gli articoli che sono risultati validi, cioè con punteggio tra 3 e 5 secondo la valutazione di Jadad, sono riassunti nella Tabella 3.

Gli studi con punteggio in base alla scala di Jadad compreso tra 3 e 5 hanno dato i seguenti risultati:

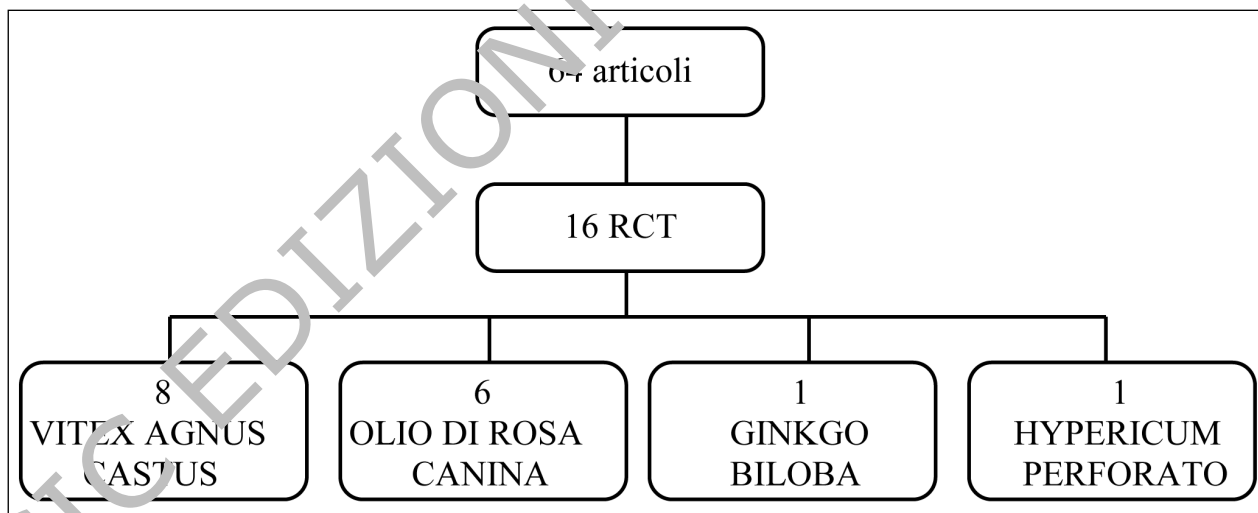
- *Vitex Agnus Castus*: pianta originaria del bacino del Mediterraneo e del Medio Oriente, è attualmente coltivata in molti Paesi del mondo a clima temperato. Per la composizione del fitofarmaco vengono utilizzate le foglie dalle quali viene ottenuto un estratto secco nebulizzato e titolato in diterpeni totali min. 2%, la cui posologia giornaliera è di circa 1 mg per kg di peso corporeo, da suddividere in due somministrazioni (mattino e sera) preferibilmente lontano dai pasti.

Negli studi considerati, l'assunzione del Vitex Agnus Castus ha riportato risultati statisticamente significativi nel trattamento dei sintomi legati alla PMS, in particolare di quelli appartenenti alla serie psichica: depressione, attacchi di rabbia, irritabilità e ansia. Gli estratti si



Fig. 1 - Punteggio Scala di Jadad.

TABELLA 2 - TOTALE RCT.



sono dimostrati efficaci anche nel ridurre la tensione e il dolore al seno prima del ciclo. Questi risultati sono stati ottenuti sia negli studi farmaco vs placebo che nello studio farmaco vs fluoxetina.

In entrambi i casi l'utilizzo dell'Agno Casto non ha indotto alcun problema di tollerabilità e non ha prodotto alcun effetto collaterale (3-5).

- *Olio di Rosa Canina (Evening Primrose Oil - EPO)*:

questa pianta cresce soprattutto nelle zone sabbiose vicino al mare e lungo i fiumi, i suoi fiori, di colore giallo primula, si aprono la sera e durano soltanto il giorno e la notte successivi, da qui il nome inglese (Primula della sera).

L'azione sui sintomi della PMS dipende dalla composizione stessa della pianta, che contiene trigliceridi di acidi grassi essenziali poliinsaturi della serie Omega-6: 67-72% acido cis-linoleico, 9-10% acido gamma-lino-

TABELLA 3 - ARTICOLI CON PUNTEGGIO ≥ 3 .

| FITOTERAPICO | N° RCT | JADAD ≥ 3 |
|----------------------|--------|----------------|
| Vitex Agnus Castus | 8 | 4 |
| Evening Primrose Oil | 6 | 3 |
| Gingko Biloba | 1 | SI |
| Hypericum Perforato | 1 | SI |

lenico, 11-13% ac. Oleico. Questi sono precursori delle prostaglandine che influenzano diverse fasi del ciclo mestruale e sono correlate ad alcuni sintomi della PMS tra cui ritenzione idrica, tensione mammaria, irritabilità. Dall'analisi degli RCT, risulta che le indicazioni all'uso dell'EPO nella PMS sono i disturbi dell'umore e in minor misura la mastodinia. Dagli RCT analizzati non risulta nessuna differenza statisticamente significativa nel miglioramento dei sintomi tra l'uso del fitoterapico e del placebo, questo risultato dimostra che il miglioramento di alcuni sintomi dopo assunzione di EPO sia dovuto solo ad un effetto placebo (6-7).

• *Ginkgo Biloba*: si trova in Cina e in Corea, e attualmente è coltivato negli Stati Uniti e in Europa. L'estratto è ottenuto dalle foglie e contiene: estratto secco titolato in Ginkgolidi (6%) e in Ginkgoflavonoidi (24%). Il suo dosaggio giornaliero va da 2 a 3 mg/kg/die suddiviso in due somministrazioni possibilmente lontane dai pasti. La dose giornaliera ottimale di ginkgoflavonoidi è di 0,4-0,6 mg/kg e quella di terpeni totali è di 0,10-0,13 mg/kg. La pianta è molto ricca di flavonoidi, che sono rappresentati da una ventina di eterosidi dei flavonoli. Nell'unico RCT disponibile, l'utilizzo di questo fitoterapico nella PMS dimostra il miglioramento sia

dei sintomi psichici che della tensione mammaria in assenza di effetti collaterali (8).

• *Hypericum perforato*: vengono utilizzate le sommità fiorite della pianta, i suoi componenti principali sono derivati naftodiantronici (ipericine), ipericina, pseudopericina, composti flavonoidici, derivati acilfloreoglucanoli (iperforina), olio essenziale. L'*Hypericum perforatum* è utilizzato da molti anni nel trattamento di forme di depressione sia maggiore che minore, e numerosi studi clinici controllati sono stati condotti in confronto con placebo o farmaci di riferimento a conferma dell'efficacia terapeutica del fitoterapico (9). Per quanto riguarda la PMS l'uso dell'*Hypericum Perforato* viene suggerito soprattutto per la terapia dei sintomi depressivi. I risultati dell'unico studio disponibile mostrano un trend positivo nel miglioramento dei sintomi psichici nel gruppo dei casi rispetto al placebo, ma tali risultati non sono statisticamente significativi. Sono pertanto necessari altri studi per validare questo risultato (10).

Conclusioni

Dall'analisi sistematica della letteratura emerge che i fitoterapici sui quali esistono più dati in letteratura sono l'Agno Casto e l'Olio di Rosa Canina.

Tra questi, l'Agno Casto risulta essere il fitoterapico più efficace nella terapia della PMS con risultati positivi statisticamente significativi nella terapia sia dei sintomi psichici che fisici. Inoltre, l'Agno Casto risulta essere il fitoterapico più studiato, non solo per il numero maggiore di RCT disponibili (N° = 8), ma anche per la continuità della ricerca; l'ultimo studio disponibile risale infatti al 2004.

Bibliografia

- NAPPI R, FACCHINETTI F. *Sindrome premestruale. Quaderni di aggiornamento permanente in Ostetricia e Ginecologia*. (APOS). 2006; 10:47-54.
- MCHER D, JADAD AR, NICHOL G, PENMAN M, TUCWELI P, WALSH S. *Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists*. Control Clin Trials. 1995;16:62-73.
- ATMACA M, KUMRU S, TEZCAN E. *Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003;18:191-195.
- SCHELLENBERG R. *Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective randomised, placebo controlled study*. BMJ 2001; 322:134-137.
- HALASKA M, BELES P, GORKOW C, SIEDER C. *Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double blind study*. The Breast 1999; 8:175-181.
- KHOO SK, MUNRO C, BATTISTUTTA D. *Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome*. Med J Aust. 1990;20;153:189-92.
- CHALLENGER K, MCGREGOR, M, KIRK P, THOMAS CS. *A double blind trial of evening primrose oil in the premenstrual syndrome: nervous symptoms subgroup*. Hum Psychopharmacol 1988;3:57-61.
- TAMBORINI A, TAURELLE R. *Value of standardized Ginkgo biloba extract (Egb 761) in the management of congestive symptoms of premenstrual syndrome*. Rev. Fr Gynecol Obstet 1993;88:447-57.
- HARRER G, SCHULZ V. INSTITUT FUR FORENSISCHE PSYCHIATRIE, UNIVERSITAT, SALZBURG, AUSTRIA. *Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of hypericum*. J Geriatr Psychiatry Neurol 1994; Suppl 1: S6-8.
- HICKS SM, WALKER AE, GALLAGHER J, MIDDLETON RW, WRIGHT J. *The significance of "nonsignificance" in randomized controlled studies: a discussion inspired by a double-blinded study on St. John's wort (Hypericum perforatum L.) for premenstrual symptoms*. J Altern Complement Med. 2004;10:925 -9.