

Asprina e salice, la natura al servizio della medicina moderna

Emanuela Naticchi, Farmacista, Esperta in fitoterapia, Azianda Farmacie Comunali Civitanova Marche

L'Aspirina®, o acido acetilsalicilico (ASA), nasce 115 anni fa grazie al lavoro di un giovane chimico della Bayer, è tuttora l'analgesico più venduto della storia, con oltre 20 miliardi di pastiglie, ed è un farmaco molto efficace e versatile.

Quello dell'acido acetilsalicilico è l'esempio più conosciuto di come l'industria farmaceutica utilizzi molecole di origine vegetale per la sintesi di nuovi farmaci, ottenuti per emisintesi.

L'ASA è conosciuto principalmente per le sue proprietà analgesiche e antidolorifiche, in molti paesi è considerato il farmaco d'elezione per il trattamento del mal di testa. In realtà l'ASA vanta anche proprietà antipiretiche e antitrombotiche e le ultime sperimentazioni scientifiche mostrano un'incidenza nella riduzione di alcuni tumori. Pertanto nonostante la sua lunga storia, l'ASA è a tutti gli effetti un farmaco ancora attuale, se non proiettato nel futuro.

La storia di questo farmaco è così avvincente che vale la pena di menzionarla.

Nel 400 a.C. Ippocrate, il padre della Medicina, conosceva le proprietà terapeutiche della linfa estratta dalla corteccia del salice, che oggi sappiamo contenere l'acido salicilico, precursore dell'ASA. Anche nell'antica Roma l'infuso delle foglie di salice veniva prescritto per curare le affezioni reumatiche. Nel medioevo, le venditrici di erbe aromatiche e

medicinali somministravano il decotto della corteccia di salice in persone affette da dolori, ma la storia moderna dell'acido salicilico inizia nel 1763 quando il reverendo Edward Stone riferì alla Società Reale di Londra che l'estratto della corteccia di salice si rivelava molto efficace per curare le affezioni febbrili, in particolare nella malaria. Alcuni anni dopo, nel 1828, il professore di Monaco Johann Andreas Buchner riuscì ad estrarre una sostanza giallognola dalla corteccia del salice che chiamò "salicina". 5 anni più tardi, il chimico italiano Raffaele Piria scoprì l'acido salicilico e nel 1853 Charles Frédéric Gerhardt, un chimico francese, riuscì ad alterare l'acido salicilico tramite acetilazione, producendo l'acido acetilsalicilico anche se in forma instabile e con gusto sgradevole ed effetti negativi sulla mucosa gastrica.

Il professore di chimica Hermann Kolbe decodificò la struttura dell'acido salicilico che riuscì a sintetizzare nel 1859. La produzione industriale rende l'acido salicilico molto meno costoso di quello estratto dalla corteccia del salice, cosa di straordinaria importanza poiché ha reso l'ASA uno dei rimedi più popolari in pratica clinica per abbassare la febbre e lenire i dolori.

Nel 1897, il dottor Felix Hoffmann, giovane ricercatore scientifico della Bayer, iniziò a condurre degli studi per trovare un antireumatico più efficace e tollerabile per suo padre che non sopportava il salicilato di sodio. L'acido salicilico, infatti, ha un sapore terribile, pertanto per mascherarne il gusto veniva combinato con il sodio, ma anche in questo caso con scarsi risultati. La sostanza assumeva un sapore troppo dolce e provocava nausea e vomito. Hoffmann, basandosi sul precedente lavoro di Gerhardt, riuscì a migliorarne la tollerabilità e il sapore mediante l'acetilazione dell'acido salicilico con acido acetico, mantenendo l'azione terapeutica ma senza i fastidiosi effetti collaterali dell'acido salicilico.

Hoffmann riuscì ad ottenere una sostanza pura ed inalterabile. Nacque così il nuovo farmaco della Bayer, commercializzato con il nome di *Aspirina*®.

Il nome sembra sia derivato dalla A di acetile e da "Spirsäure", termine tedesco usato per nominare l'acido salicilico estratto dalla *Spiraea ulmaria*, una delle tante piante che contiene i glicosidi salicilici, responsabili dell'azione antinfiammatoria.

I glicosidi salicilici sono molecole che per idrolisi liberano acido salicilico e sono contenuti in quantità variabili in molte piante: *Betula alba*, *Fraxinus excelsior*, *Gaultheria procumbens*, *Populus spp.*, *Salix spp.* e *Spiraea ulmaria*, tutte piante medicinali ad attività antinfiammatoria.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi clinici randomizzati e controllati relativi all'efficacia clinica di estratti vegetali nel trattamento di patologie infiammatorie, tra cui i più promettenti in termini terapeutici sembrano essere quelli che utilizzano il salice nel trattamento di artrite reumatoide, osteoartrite e dolore lombare.

Il salice come droga vegetale è costituito dalla corteccia di *Salix alba* L., *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. e *S. fragilis* L.

Il genere *Salix* annovera circa 500 specie, originarie di Europa e nord America. Tra i salici più noti in Europa, quello più comune e di maggiori dimensioni è il salice bianco o *Salix alba*. Si tratta di un albero che cresce nei boschi umidi, lungo gli argini dei fiumi e può raggiungere un'altezza di 25 metri. La chioma è larga, il tronco robusto e i rami sottili, flessibili e tenaci, quelli più giovani sono dotati di peli sottili. La corteccia può essere giallastra o grigio-rossastra e quella degli alberi più vecchi appare screpolata. Le foglie sono lanceolate con punta piccola, picciolate e finemente

seghettate, coperte di peli sericei su ambo le facce da giovani, che danno alla chioma un caratteristico colore grigio-argenteo, mentre le foglie adulte hanno pagina superiore poco pelosa o glabra, sulla pagina inferiore sono più o meno argentate. Le infiorescenze sono costituite da amenti diritti, setosi e distinti in femminili e maschili. Gli amenti maschili sono ridotti a due stami e antere gialle; gli amenti femminili sono ridotti a un pistillo verde protetto da una scaglia cigliata e caduca. I frutti sono costituiti da capsule glabre e subsessili che, a piena maturazione, si aprono in due valve, liberando numerosi semi cotonosi. Non ha odore e il sapore è amaro.

La droga è composta dalla corteccia che viene staccata dai rami ogni 2-3 anni, e contiene non meno dell'1,5 % di derivati salicilici totali calcolati come salicina, calcolati in riferimento alla droga essiccata. I costituenti caratteristici sono glicosidi fenolici: salicina, salicortina, tremulacina, salireposide, piceina, siringina e purpureina, che per idrolisi liberano acido salicilico e sono presenti in quantità variabili nelle varie specie: 4-8% di salicina totale in *S. purpurea*, 4% in *S. daphnoides*, 1-10% in *S. fragilis*, 0,5% in *S. alba*. Gli altri costituenti sono tannini condensati contenuti in un concentrazione di 8-20%, flavonoidi come flavanoni, calcone e catechine. I ramoscelli giovani contengono gli stessi costituenti ma in concentrazioni inferiori rispetto alla sola corteccia. Come abbiamo già detto i salicilati non sono specifici delle piante del genere *Salix*.

Le indicazioni terapeutiche del salice sono la riduzione dei disturbi reumatici e il mal di testa e nel trattamento degli stati febbrili. Viene utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide, del dolore alla schiena e nelle malattie del tessuto connettivo caratterizzate da infiammazione. In Italia si utilizza anche a livello topico per eliminare le verruche.

L'effetto analgesico non può essere attribuito al solo acido salicilico anche se questo rappresenta il componente più

attivo, ma anche agli altri glicosidi fenolici salicortina, tremulina e tremulacina. Questi composti agiscono da profarmaci, in quanto vengono convertiti in salicina nello stomaco. La salicina viene quindi assorbita nell'intestino tenue e trasportata nel colon dove i batteri intestinali trasformano il glicoside nel suo aglicone, ovvero l'alcol salicilico. Quest'ultimo nel fegato subisce una degradazione enzimatica da parte di β -glucosidasi e β -esterasi ad acido salicilico. Questo metabolismo spiega perché l'azione dell'acido salicilico è più lenta ma più duratura, rispetto al suo derivato sintetico. L'azione antinfiammatoria e antiflogistica del salice è dovuta all'inibizione della formazione delle prostaglandine, mediatori del processo infiammatorio. L'acido salicilico, in modo dose dipendente, sembra essere in grado di inibire l'induzione della COX-2, enzima responsabile della biosintesi dei prostanoidi coinvolti nell'infiammazione, mentre l'acido acetilsalicilico funziona come inibitore competitivo e reversibile dei mediatori dell'infiammazione COX-1 e COX-2.

Oggi sappiamo che l'acido acetilsalicilico è in grado di inibire irreversibilmente l'aggregazione piastrinica e per questo viene usato con successo per ridurre l'incidenza di trombosi coronarica dopo infarto del miocardio, in pazienti affetti da angina pectoris, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito e obesità. La salicina, strutturalmente differente, non inibisce irreversibilmente l'aggregazione piastrinica ma è stata comunque osservata un'azione antiaggregante piastrinica più modesta nei pazienti che assumono l'estratto della radice di salice.

L'Ema raccomanda una dose giornaliera di 1572 mg di estratto secco, mentre l'ESCOP raccomanda una dose giornaliera di estratti idroalcolici o acquosi essiccati, tinture o estratti fluidi equivalenti a 120-240 mg di salicina totale al giorno.

Il salice è reputato una droga vegetale sicura anche se è l'uso è controindicato nei bambini al di sotto dei 18 anni di

età, in caso di ipersensibilità ai salicilati o ai FANS, in pazienti affetti da asma, ulcera peptica e deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi. Il trattamento con estratti di salice è controindicato nei bambini data l'analogia strutturale con l'acido acetilsalicilico di sintesi che è ancora associato alla sindrome di Reye, una patologia rara che insorge in bambini e giovani fino ai 20 anni e che presenta un'alta mortalità e complicazioni neurologiche a lungo termine in caso di sopravvivenza.

Il salice estratto secco è controindicato anche nei pazienti in cura con Coumadin, in quanto potrebbe aumentare l'azione degli anticoagulanti e del warfarin.

L'uso del salice durante i primi due trimestri di gravidanza non è raccomandato, così come durante l'allattamento, in quanto i salicilati attraversano la placenta e vengono escreti nel latte materno. L'uso nel terzo trimestre di gravidanza è controindicato.

Possono manifestarsi effetti indesiderati di tipo gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolori addominali e reazioni allergiche come eruzione cutanea, prurito, orticaria, esantema e asma. Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

BIBLIOGRAFIA:

1. www.aspirina.it
2. www.educational.rai.it
3. Jeffreys Diarmund, Aspirina, l'incredibile storia della pillola più famosa del mondo, Donzelli 2005
4. [Karlheinz Schmidt](#), [Marion Zerbst](#), Aspirina. Molto più che un rimedio per il mal di testa. I molteplici effetti dell'acido acetilsalicilico. Nove possibilità per curare e prevenire, Edizioni Mediterranee, 2000.
5. Monografie ESCOP le basi scientifiche dei Prodotti Fitoterapici. Planta Medica Edizioni 2006

6. Capasso F, Grandolini G, Izzo A. Fitoterapia. Impiego razionale delle droghe vegetali. Springer 2006
7. EMEA, Assessment report on salicis cortex (willow bark) and herbal preparation(s) thereof with well-established use and traditional use, 2009
8. EMEA, Final community herbal monograph on Salix, cortex; 2009.