



Artiglio del diavolo

Harpagophytum procumbens

Nome botanico:

Harpagophytum procumbens DC. (Pedaliaceae)

Parti usate:

Radici secondarie.

Componenti principali

Glicosidi iridoidi: arpagoside, arpagide, procumbide.

Attività farmacologica

Attività antiinfiammatoria, analgesica, antireumatica.

Impiego clinico

Reumatismi cronici, artrite reumatoide ed osteoartrosi a differente localizzazione (coxartrosi, gonartrosi). Dolori articolari. Perdita di appetito e dispepsia.

Controindicazioni

I preparati a base di Artiglio del diavolo sono controindicati in soggetti con gastrite acuta e/o ulcera peptica.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento, tuttavia se ne sconsiglia l'uso, in quanto uno studio recente riferisce una possibile azione spasmogenica ed uterotonica sulla muscolatura uterina.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

In letteratura sono segnalati, in soggetti sensibili e a dosaggi elevati, lievi disturbi gastrointestinali quali diarrea, nausea, disturbi allo stomaco e mal di testa.

Note Bibliografiche

Composizione

Le radici secondarie di *Harpagophytum procumbens* contengono principalmente iridoidi, chimicamente sono dei monoterpeni biciclici in forma glicosidica: fra questi il più abbondante è l'arpagoside, glicoside iridoide esterificato con l'acido cinnamico (0.8-3%)¹. Sono inoltre presenti procumbide e relativo 6'-*p*-cumaroil estere, arpagide (forse prodotto di decomposizione dell'arpagoside) ed acido cinnamico libero. Gli iridoidi dell'*Harpagophytum* sono caratterizzati da un elevato potere amaricante, ed impartiscono alla droga un indice di amaro compreso tra 5.000 e 12.000.

Nell'*Harpagophytum procumbens* è inoltre presente una frazione idrosolubile, costituita da stachiosio, raffiniosio, saccarosio, glucosio, fruttosio, ed altri mono- e di-saccaridi; inoltre glicosidi fenolici: quali acteoside e isoacteoside; acidi: caffeico e clorogenico; alcani; steroli, lipidi, cere^{2,3}.

Farmacocinetica

Nel sangue umano intero prelevato da un soggetto subito dopo l'ingestione di un estratto della radice di *Harpagophytum procumbens* contenente circa 44 mg di arpagoside, il livello di arpagoside dopo 2 ore è risultato pari a 15,4 ng/ml⁴.

Dopo una somministrazione orale di 600 mg di estratto di Artiglio del diavolo, contenente arpagoside al 25%, in 6 volontari, sono stati registrati valori massimi di arpagoside nel plasma dopo 1,3 ore (32,2 ng/ml), seguiti da un rapido calo. Un secondo picco è stato osservato dopo 8 ore, indicato nella circolazione enteropatica. L'emivita dell'arpagoside nell'eliminazione è stata di 5,6 ore⁵.

¹ Feistel B, Gaedcke F. Analytische identifizierung von radix *Harpagophyti procumbentis* und *zeyeri*. Z. Phytother 2000; 21:246-251.

² Ficarra P, Ficarra R, Tommasini A, De Pasquale Costa R, Guarniera Fenech C, Ragusa S. HPLC analysis of a drug in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. Bollettino Chimico Farmaceutico 1986; 125:250-3.

³ Pourrat H; Texier O; Vennat B; Pourrat A; Gaillard J. Etude de la stabilité des iridoïdes d'*Harpagophytum procumbens* DC. au cours de la préparation de poudres et d'atomisés. Stability of iridoids of *Harpagophytum procumbens* DC. during the preparation of powders and atomized drugs. Annales Pharmaceutiques Françaises 1985; 43: 601-6.

⁴ Loew D, Schuster O, Möllerfeld J. Stabilität und biopharmazeutische Qualität. Voraussetzung für Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von *Harpagophytum procumbens*. In: Loew D, Rietbrock N, editors. *Phytopharmaka II. Forschung und Klinische Anwendung*. Darmstadt: Steinkopff, 1996:83-93.

⁵ "Harpagophytum extract and its marker substance harpagoside were shown to exert anti-inflammatory effects by interacting with the eicosanoid biosynthesis. In this study, different Harpagophytum extracts were tested with respect to inhibition of leukotriene and thromboxane biosynthesis in vitro and ex vivo. In addition, pharmacokinetic parameters of Harpagophytum extracts were investigated in vivo (...). Our observations strongly indicate a close relation between serum harpagoside levels and the inhibition of leukotriene biosynthesis." (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 Pharm Ther 2001; 69:356-64.)

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'*Harpagophytum procumbens* sono:

Medicina popolare. Nella medicina tradizionale sudafricana la droga viene impiegata come tonico amaro nei disturbi digestivi, nelle emopatie, come antipiretico e come analgesico. L'uso moderno dell'Artiglio del diavolo si è indirizzato verso il trattamento di affezioni reumatiche, artritiche e nelle lombalgie⁶.

Analgesico-antinfiammatorio-antireumatico. È noto da tempo che estratti totali di *Harpagophytum procumbens* esercitano attività analgesica periferica, antiflogistica ed antiartritica. Il fitocomplesso di *Harpagophytum procumbens* è oggi utilizzato nel trattamento sintomatico dell'artrite reumatoide e nell'osteoartrite⁷, nell'artrosi e in altre malattie reumatiche^{8,9}, e di interessanti osservazioni sperimentali¹⁰ hanno dimostrato l'attività antinfiammatoria¹¹ analgesica¹² ed antireumatica¹³

⁶ Barnes J, Anderson L.A, Phillipson J.D. *Devil's claw. Herbal Medicines. third ed. Pharmaceutical Press 2007:207-214.*

⁷ Brien S, Lewith GT, McGregor G. *Devil's Claw (Harpagophytum procumbens) as a treatment for osteoarthritis: a review of efficacy and safety. J Altern Complement Med. 2006 Dec; 12(10):981-93.*

⁸ Setty AR, Sigal LH. *Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: mechanisms of action, efficacy, and side effects. Semin Arthritis Rheum. 2005 Jun; 34(6):773-84.*

⁹ "There were statistically significant ($p < 0.0001$) improvements in patient assessment of global pain, stiffness and function. Quality of life measurements.... were significantly increased from baseline and 60% patients either reduced or stopped concomitant pain medication." (Warnock M, McBean D, Suter A, Tan J, Whittaker P. *Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. Phytother Res. 2007 Dec; 21(12):1228-33.*)

¹⁰ "...the anti-inflammatory properties of the Harpagophytum extract SteiHap 69 (Steiner Harpagophytum procumbens extract 69) on primary human monocytes, a useful model of peripheral inflammation. After eliminating lipopolysaccharides of bacterial origin, SteiHap 69 prevented the LPS-induced synthesis of tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) in stimulated primary human monocytes in a dose-dependent manner. Harpagide and harpagoside had no effect on LPS-induced TNFalpha-release. Our data provides evidence that the Harpagophytum extract SteiHap 69 has anti-inflammatory properties." (Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. *Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69. Phytomedicine. 2001 Jan; 8 (1):28-30.*)

¹¹ "Extracts of the secondary roots of the southern African plant, Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) provide a herbal drug with a variety of traditional indications. One area of its use that has become very popular in recent years is in the treatment of inflammatory disorders of the musculoskeletal system and of low back pain. There have been several clinical studies recently published that generally support its use in treating osteoarthritis although more studies are required in order to establish this drug as a definite therapeutic option. Here in this review, the pharmacological properties of Devil's Claw are reviewed in detail and the clinical evidence is briefly summarised. There is good in vitro and in vivo pharmacological evidence of the anti-inflammatory and analgesic properties of this drug, although some negative findings have also been reported. Generally, the pharmacological properties of Devil's Claw is supportive of its therapeutic potential, but more evidence from clinically relevant models, as well as at the cellular and molecular level, should be sought. Such studies may provide evidence in support of additional indications, both traditional and novel. The clinical data on Devil's Claw is also very promising." (McGregor G, Fiebich B, Wartenberg A, Brien S, Lewith G, Wegener T. *Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): An Anti-Inflammatory Herb with Therapeutic Potential. Phytochemistry Reviews 2005; 4 (1):47-53.*)

¹² Eichler O, Koch C. *Antiphlogistic, analgesic and spasmolytic effect of harpagoside, a glycoside from the root of Harpagophytum procumbens. Arzneimittelforschung 1970; 20: 107-9.*

¹³ McLeod DW, Revell P, Robinson BV. *Investigations of Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) in the treatment of experimental*

della droga. Alcuni AA. riferiscono anche i successi riportati nel trattamento di disturbi reumatici all'articolazione del ginocchio con un estratto acquoso di *Harpagophytum procumbens*¹⁴. Le proprietà analgesiche-antinfiammatorie di *Harpagophytum procumbens* sono state ampiamente confermate da studi recenti¹⁵, anche se l'esatto meccanismo con il quale esplica la sua attività non è ancora noto. Alla dose di 100 mg/kg di radice essiccata, il fitocomplesso ha una significativa attività antinfiammatoria nel test dell'edema da carragenina, nell'edema da ovoalbumina e nel diabete mellito indotto da streptozotocina nel ratto, ed una attività analgesica nel writhing test e nel test della piastra calda nel topo¹⁶. L'attività della droga viene principalmente riferita all'arpagoside. Tuttavia, come per la maggior parte delle droghe, la somministrazione del singolo principio attivo

inflammation and arthritis in the rat. British Journal of Pharmacology 1979; 66:140-141.

¹⁴ "an aqueous extract (Doloteffin; **2400 mg extract daily, corresponding to 50 mg harpagoside**), which has been tested successfully in patients with low back pain, an uncontrolled multicentre drug surveillance study for about 12 weeks was conducted in 75 patients with arthrosis of the hip or knee. ...There was a relevant improvement of each WOMAC subscale as well as of the total **WOMAC index: 23.8% for the pain subscale, 22.2% for the stiffness subscale and 23.1% for the physical function subscale**. The **WOMAC total score was reduced by 22.9%**. **VAS pain scores were decreased by 25.8% for actual pain, 25.2% for average pain, 22.6% for worst pain and 24.5% for the total pain score.**" (Wegener T, Lüpke NP. *Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (Harpagophytum procumbens DC.)*. *Phytother Res.* 2003 Dec; 17(10):1165-72).

¹⁵ "Harpagophytum procumbens (Hp), commonly known as Devil's Claw is a perennial plant which thrives in arid conditions. For centuries, it has been used as a traditional treatment for a variety of illnesses, including fevers, skin complaints, arthritis and diseases of the digestive tract as well as an appetite stimulant. Since its introduction to Europe in the early twentieth century, it has become a popular antiinflammatory and analgesic preparation amongst herbalists for supportive or adjuvant treatment of degenerative joint diseases, tendonitis, headache, backache and menstrual pain. The validity of Hp as an effective antiinflammatory and analgesic preparation, particularly in the relief of arthritic symptoms, has been investigated in numerous animal, clinical and in vitro studies. Although some contradictory evidence exists, the majority of animal studies appear to indicate Hp as an effective antiinflammatory and analgesic preparation in the treatment of acute and subacute inflammation. Clinical trials support Hp as a beneficial treatment for the alleviation of pain and improvement of mobility in a variety of musculoskeletal conditions. Analysis of the in vitro and ex vivo studies that currently exist, indicate that Hp has significant effects on numerous proinflammatory markers. However, the exact mechanism(s) by which Hp may reduce inflammation remain to be elucidated." (Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM. *A review of the biological and potential therapeutic actions of Harpagophytum procumbens*. *Phytother Res.* 2007 Mar; 21(3):199-209.)

¹⁶ "In the present study, the analgesic effect of *H. procumbens* secondary root aqueous extract was evaluated in mice, using the 'hot-plate' and 'acetic acid' test methods; while the antiinflammatory and antidiabetic effects of the plant's secondary root extract were investigated in rats. Fresh egg albumin-induced pedal oedema and streptozotocin (STZ)-induced diabetes mellitus were used as experimental test models of inflammation and diabetes Diclofenac (DIC, 100 mg/kg i.p.) was used as a reference analgesic and antiinflammatory agent for comparison. Chlorpropamide (250 mg/kg p.o.) was used as a reference hypoglycaemic agent for comparison. *H. procumbens* root aqueous extract (HPE, 50-800 mg/kg i.p.) produced significant ($p < 0.05-0.001$) analgesic effects against thermally and chemically induced nociceptive pain stimuli in mice. *H. procumbens* root extract (HPE, 50-800 mg/kg i.p.) also produced dose-related, significant reductions ($p < 0.05-0.001$) of the fresh egg albumin-induced acute inflammation of the rat hind paw oedema. Furthermore, the plant extract (HPE, 50-800 mg/kg i.p.) produced dose-dependent, significant reductions ($p < 0.05-0.001$) in the blood glucose concentrations of both fasted normal and fasted diabetic rats. The results of this experimental animal study indicate that *H. procumbens* root aqueous extract possesses analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic properties, and lend pharmacological support to the suggested folklore uses of *Harpagophytum procumbens* root in the management and/or control of painful, arthritic and other inflammatory conditions, as well as for adult-onset, type-2 diabetes mellitus in some communities of South Africa." (Mahomed IM, Ojewole JA. *Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of Harpagophytum procumbens DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract*. *Phytother Res.* 2004 Dec; 18(12):982-9.)

non riproduce esattamente l'attività osservata con il fitocomplesso in toto¹⁷, inoltre recentemente un test in vitro mostra che anche altri composti presenti nel fitocomplesso dell'Artiglio del diavolo mostrano una attività inibitoria nell'espressione della ciclossigenasi 2 (COX-2), enzima coinvolto nei processi infiammatori¹⁸. Il potere antinfiammatorio viene spiegato anche a livello topico, grazie ad una elevata diffusione a livello transcutaneo, come recentemente mostrato da uno studio ex vivo di epidermide di porcellino utilizzando un sistema di diffusione cellulare noto come cella di Franz¹⁹. Un altro studio in vitro ha valutato l'effetto dell'Artiglio del diavolo sulla flogosi indotta dal lipopolisaccaride su fibroblasti di topo L929. Si è visto che l'estratto acquoso di Artiglio inibisce la sintesi della prostaglandina E2 e dell'Ossido nitrico inibendo l'aumento della COX2 stimolato dal lipopolisaccaride e l'espressione del RNA messaggero (mRNA) specifico per il gene inducibile Ossido Nitrico Sintetasi (iNOS). Questi risultati indicano che l'Artiglio possiede un'azione antiflogistica che si esplica mediante la soppressione della COX2 e l'espressione della iNOS²⁰. L'*Harpagophytum procumbens* è stato dimostrato in vitro essere in grado di inibire la sintesi di eicosanoidi anche nel sangue umano²¹, ma le attività antinfiammatoria ed antireumatica potrebbero anche essere

¹⁷ "The dried aqueous extract of *Harpagophytum procumbens* (Pedaliaceae) and its main iridoid glycoside, harpagoside, have been evaluated for anti-inflammatory and analgesic effects... **This extract exerted significant and dose-dependent anti-inflammatory and analgesic effects**, from the dose 100 mg of dried secondary roots/kg, the first being obtained on an acute inflammatory process (carrageenan-induced edema testin rats) and the second being obtained against a chemical stimulus (writhing test in mice). **Harpagoside does not appear to be involved in anti-inflammatory properties**, since this iridoid glycoside did not protect against carrageenan inflammatory effects when it was used at 5 and 10 mg/kg; 5 mg corresponding to the quantity contained in 400 mg of dried secondary roots. The main iridoid glycoside of *H. procumbens* appears to be implicated in the peripheral analgesic properties of this species, but other compounds have to be involved." (*Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. Planta Med 1992; 58: P 117-23*).

¹⁸ *Abdelouahab N, Heard C. Effect of the major glycosides of Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) on epidermal cyclooxygenase-2 (COX-2) in vitro. J Nat Prod. 2008 May; 71(5):746-9.*

¹⁹ "Using ex vivo skin as a model, this work tested the hypothesis that the major pharmacologically active components of topically applied *Harpagophytum procumbens* (*H. procumbens*) can elicit anti-inflammatory responses in deeper tissues post-transcutaneous delivery. Using Franz-type diffusion cells, ethanol extract of powdered *H. procumbens* tuber was dosed onto freshly excised porcine skin. After 24 h the receptor phase was recovered, analysed for the major glycosides of DC, then used directly to dose further freshly excised skin membranes. After 6h the skin was recovered and probed for the expression of the three major enzymes involved in the inflammatory factors: cyclooxygenase (COX-2) and its product prostaglandin E2 (PGE-2), lipoxygenase (5-LOX), and inducible nitric oxide (iNOS), using immunocytochemistry and Western blotting analyses. It was found that the receptor phase at 24 h contained (0.8, 25, 1.8, 3×10^{-3}) micromol mL⁻¹ of harpagoside, harpagide, verbascoside, 8-O-p-coumaroyl-harpagide, respectively. When applied to skin, this solution effectively inhibited the expression of COX-2 and its product PGE-2. However, it did not have a significant effect on either 5-LOX or iNOS compared to control samples (PBS only). These data support the hypothesis that the transcutaneous delivery of *H. procumbens* can treat inflammation in deeper tissues such as in arthritis." (*Ouitas NA, Heard CM. A novel ex vivo skin model for the assessment of the potential transcutaneous anti-inflammatory effect of topically applied Harpagophytum procumbens extract. Int J Pharm. 2009 Jul 6; 376(1-2):63-8.*)

²⁰ *Jang M.H, Lim S, Han SM, Park HJ, Shin I, Kim JW, Kim NJ, Lee JS, Kim KA, Kim CJ. Harpagophytum procumbens suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L929. J Pharmacol Sci. 2003; 93(3):367-71.*

²¹ *Tippler B, Syrovets T, Plaza N, Loew D. Harpagophytum Procumbens DC Used in Traditional Medicine Inhibits Eicosanoid Biosynthesis in Human Whole Blood. Int J Tissue React 1997; 19: 101.*

dovute anche ad un meccanismo di azione diverso non ancora del tutto esplicito. Altri Autori infatti riportano che la somministrazione di alte dosi di *Harpagophytum procumbens* nel paziente non modifica le concentrazioni plasmatiche di prostaglandine ed altri eicosanoidi, ed ipotizzano che le attività analgesica ed antinfiammatoria possano essere ottenute con un meccanismo diverso da quello dei comuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)²². Per questo motivo l'impiego clinico dell'Arpagofito non è complicato dagli effetti collaterali gastrointestinali tipici dei FANS; al contrario, l'*Harpagophytum procumbens* è utilizzato con successo nel trattamento anche di disturbi gastrointestinali. In dettaglio l'Artiglio del diavolo ha mostrato in numerosi studi clinici di essere efficace nel trattamento sintomatico di dolori osteoarticolari. In uno studio clinico in doppio cieco che ha coinvolto 122 pazienti affetti da osteoartrite, i quali hanno assunto o 2610 mg/die di estratto secco di *Harpagophytum* o 100 mg/die di diacereina per un periodo di 4 mesi, ha mostrato in entrambi i gruppi un miglioramento significativo. Inoltre il ricorso all'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei è stato significativamente minore nei pazienti trattati con *Harpagophytum*²³. Un altro studio clinico multicentrico in aperto ha valutato l'effetto di un estratto secco di arpagofito tipo LI174 in pazienti affetti da lombalgia non radicolare. Sono stati arruolati 130 pazienti, che hanno ricevuto 2 capsule al giorno di LI174 da 480 mg ciascuna per 2 mesi. La valutazione è stata fatta ricorrendo alla Multidimensional Pain Scale (MPS), all'Arhus back pain index e ad altri parametri atti a valutare la mobilità della colonna lombare pre e post terapia. Si è visto che, al termine del trattamento, vi era un significativo miglioramento in tutti i tests utilizzati, senza la comparsa di evidenti effetti collaterali²⁴. Una metanalisi clinica ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'*Harpagophytum* nel

²² Moussard C, Alber D, Toubin MM, Thevenon N, Henry JC. A drug used in traditional medicine, *harpagophytum procumbens*: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*1992;46: 283-6.

²³ "A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study was conducted in 122 patients with hip and/or knee osteoarthritis. Treatment duration was four months and the primary evaluation criterion was the pain score on a visual analog scale. Harpagophytum 2,610 mg per day was compared with diacerhein 100 mg per day. After four months, considerable improvements in osteoarthritis symptoms were seen in both groups, with no significant differences for pain, functional disability, or the Lequesne score. However, use of analgesic (acetaminophen-caffeine) and nonsteroidal anti-inflammatory (diclofenac) medications was significantly reduced in the Harpagophytum group, which also had a significantly lower rate of adverse events. In this study, Harpagophytum was at least as effective as a reference drug (diacerhein) in the treatment of knee or hip osteoarthritis and reduced the need for analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory therapy." (Leblan D. et al. *Harpagophytum procumbens* in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus diacerhein. *Joint Bone Spine*. 2000; 67, 462-467.)

²⁴ "The aim of this open, multicentre study was to evaluate the clinical effectiveness and tolerance of the Devil's Claw extract LI174 in patients suffering from non-radicular back pain over a period of at least 6 months. A total of 130 patients were treated twice a day with tablets containing 480 mg LI174. The treatment lasted for 8 weeks. The effectiveness was judged according to the Multidimensional Pain Scale (MPS), Arhus back pain index and to parameters evaluating the mobility of the lumbar spine (finger-floor distance, Schober's sign). Data from 117 patients were evaluated for efficacy. The results showed a significant improvement of pain symptoms and mobility of the affected sections of the patient's spine in the course of treatment. No serious side effects were observed. In view of the excellent compliance and tolerability the investigated extract appears to be an effective plant alternative for the treatment of chronic back pain. However, further studies will be needed to clarify the therapeutic value of this plant remedy." (Laudahn D. et al. *Efficacy and tolerance of Harpagophytum extract LI174 in patients with chronic non-radicular back pain*. *Phytother. Res*. 2001; 15, 621-624).

paziente artroreumatico. Sono stati considerati solo i lavori clinici randomizzati in doppio cieco, selezionandone 12. Di questi 6 riguardavano pazienti con osteoartrite, 4 pazienti con lombalgia recidivante e 3 pazienti con dolori osteoarticolari migranti. La letteratura indica che la dose minima giornaliera efficace di arpagoside è di 30 mg, con effetti ottimali intorno ai 60 mg/die di questa sostanza per pazienti con dolori cronici, mentre la dose minima efficace nel dolore acuto è di 100 mg/die di arpagoside. La letteratura indica anche che 60 mg/die di arpagoside sono sostanzialmente analoghi a 12,5 mg/die di rofecoxib nella lombalgia cronica recidivante. La tollerabilità di queste dosi di estratto è stata discreta, con un'incidenza di effetti avversi di tipo gastrointestinale di circa l'8% dei soggetti trattati²⁵. Uno studio clinico in aperto ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un estratto secco di Artiglio del diavolo nel trattamento dei disturbi reumatici. Sono stati arruolati 259 pazienti trattati con l'estratto in questione, misurando l'intensità della loro sintomatologia tramite le scale Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index e Algofunctional Hand Osteoarthritis Index pre e post trattamento, l'indice di qualità della vita e i comuni esami ematochimici. Si è notato un significativo miglioramento ($p < 0,0001$) della sintomatologia algica e dell'impotenza funzionale conseguente. L'indice della qualità della vita era migliorato del 60% e anche il ricorso ai farmaci antidolorifici era significativamente diminuito. Lo studio indica che l'estratto secco di *Harpagophytum procumbens* è efficace e ben tollerato nei disturbi reumatici²⁶.

Attività sull'apparato gastrointestinale. Uno degli usi tradizionali della droga riguarda il trattamento dei disturbi digestivi, sicuramente da attribuire agli iridoidi. Per il suo contenuto in iridoidi amari, infatti, l'*Harpagophytum procumbens* viene usato come stomachico ed è considerato possedere un potere amaricante. Inoltre stimolando la produzione di bile e lo svuotamento della colecisti, la somministrazione di *Harpagophytum procumbens* può risultare utile nelle discinesie biliari ed in altri disordini dell'intestino tenue superiore. Dall'esperienza della pratica medica nel settore dei disturbi digestivi è stato visto come un infuso di *Harpagophytum procumbens* è risultato efficace nel miglioramento dei disturbi dell'intestino tenue, nel riportare ad una condizione fisiologica

²⁵ Gagnier J.J. et al. *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2004; 4(1):13.

²⁶ "Arthritis and other rheumatic conditions (AORC) are the leading cause of disability, are associated with poor quality of life and incur considerable direct and indirect costs. It is considered that the instance of AORC will continue to increase. To assess the effectiveness, safety and tolerability of Harpagophytum (Bioforce) in the treatment of AORC, a single group open study of 8 weeks duration (259 patients) was performed in the United Kingdom. Effectiveness was assessed by numeric rating scales, the Western Ontario and McMasters Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index and the Algofunctional Hand Osteoarthritis Index. Tolerance was measured by a numeric rating scale and safety by self-reporting, blood analysis and liver function tests. Quality of life was measured by SF-12 questionnaire. There were statistically significant ($p < 0.0001$) improvements in patient assessment of global pain, stiffness and function. There were also statistically significant reductions in mean pain scores for hand, wrist, elbow, shoulder, hip, knee and back pain. Quality of life measurements (SF-12) were significantly increased from baseline and 60% patients either reduced or stopped concomitant pain medication. Harpagophytum is an effective and well-tolerated serious treatment option for mild to moderate degenerative rheumatic disorders providing improved quality of life measure." (Warnock M, McBean D, Suter A, Tan J, Whittaker P. *Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. Phytother Res.* 2007 Dec; 21(12):1228-33).

in casi di costipazione e di diarrea, nell'eliminare la flatulenza e nello stimolare l'appetito. A tal proposito alcuni AA., hanno mostrato che sia l'arpagoside puro che quello contenuto in due estratti di Artiglio del diavolo sono stati ritrovati chimicamente stabili in un modello in vitro di simulazione, sia durante l'incubazione con succhi gastrici che con quelli intestinali a 37°C per 90-120 minuti²⁷.

Effetti sull'apparato cardiovascolare. Gli effetti dell'*Harpagophytum procumbens* sull'apparato cardiovascolare sono stati studiati da un gruppo di farmacologi Italiani negli anni '90²⁸. Un estratto metanolico di *Harpagophytum procumbens* ha esercitato effetti complessi sulla muscolatura liscia vascolare, mediati da una interferenza con i movimenti del calcio intracellulare²⁹. Sempre in modelli in vivo il fitocomplesso di *Harpagophytum procumbens* ha esercitato una significativa attività ipotensiva, ed ha prodotto un effetto inibitorio sul tessuto di conduzione (effetto cronotropo negativo) riducendo l'ampiezza e la velocità del potenziale di azione, mostrando anche una attività bifasica sulla contrattilità ventricolare, aumentandola a bassi dosaggi (effetto inotropo positivo) e riducendo l'insorgenza all'interno del tessuto miocardico, dello stimolo elettrico che dà origine a un battito cardiaco anomalo (effetto batmotropo negativo). L'attività antiaritmica dell'*Harpagophytum procumbens* è stata confermata per ora, solo in un modello in vivo di tachiaritmia ventricolare ipercinetica indotta da aconitina e, in particolare, nelle aritmie da calcio cloruro e da epinefrina-cloroformio³⁰. Se gli effetti osservati nell'animale venissero confermati da opportune sperimentazioni cliniche, potrebbe aprirsi l'uso dell'*Harpagophytum procumbens* come antiaritmico ed inotropo positivo quando questo effetto sia desiderabile.

Altre attività. Uno studio ha esaminato l'effetto dell'estratto idroalcolico di Artiglio del diavolo sulla produzione di metalloproteinasi in condrociti umani stimolati con IL-1 β , mostrando un effetto di riduzione nella produzione in particolare delle MMP-1, MMP-3 e MMP-9³¹. In considerazione

²⁷ ESCOP Monographs. *Harpagophyti radix. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.*

²⁸ Occhiuto F, De Pasquale A. *Electrophysiological and haemodynamic effects of some active principles of Harpagophytum procumbens DC in the dog. Pharmacol Res 1990; 22 (Suppl 3): 72-3.*

²⁹ "Effects of the crude methanolic extract of *Harpagophytum procumbens* secondary roots and two of its active principles, harpagoside and harpagide, on some smooth muscle in vitro have been studied. The results obtained show how the action of *H. procumbens* is due to a complex interaction between the various active principles contained in the drug and suggest that they, especially **harpagoside, interfere with the mechanisms that regulate the influx of calcium in the cells.**" (Occhiuto F, Circosta C, Ragusa S, Ficarra P, Costa De Pasquale R. *A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. IV. Effects on some isolated muscle preparations. J Ethnopharmacology 1985; 13: 201-8.*)

³⁰ "In Langendorff preparations of rat heart, hyperkinetic ventricular arrhythmias (HVA) have been induced by an ischaemic perfusion (coronary flux 0.5 ml/min; pressure 8 mmHg) and following reperfusion at basal conditions (coronary flux 8 ml/min; pressure 50 mmHg). Crude methanolic extracts of **Harpagophytum procumbens secondary roots and harpagoside showed a significant, dose-dependent, protective action toward HVA induced by reperfusion.**" (Costa De Pasquale R, Busà G, Circosta C, Iauk L, Ragusa S, Ficarra P, Occhiuto F. *A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. III Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. J Ethnopharmacology 1985; 13: 193-199.*)

³¹ Schulze-Tanzil G. et al. *Effect of a Harpagophytum procumbens DC extract on matrix metalloproteinases in human chondrocytes in vitro. Arzneimittelforschung. 2004; 54(4):213-20.*

del fatto che l'infiammazione articolare comporta compromissione del panno cartilagineo ed è associata ad un aumento dell'interleuchina 1 beta (IL-1 β) e del Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- α) viene aumentata la produzione di enzimi responsabili della degradazione della matrice cartilaginea, quali le metalloproteinasi. Recentemente un estratto di *Harpagophytum procumbens* ha mostrato possedere attività antiossidante. Questo effetto potrebbe essere un altro meccanismo attraverso il quale l'Artiglio del diavolo esplica la sua azione antinfiammatoria ed analgesica³², in virtù del fatto che in patologie infiammatorie acute e croniche è stato dimostrato esserci liberazione di specie reattive dell'ossigeno.

Tollerabilità. Da studi tossicologici su animali l'Artiglio del diavolo risulta essere una droga caratterizzata da una elevata tollerabilità e priva di rilevanti effetti collaterali. Tuttavia risulta controindicata in pazienti affetti da gastrite acuta e/o ulcera peptica³³, vista la presenza di sostanze amaricanti. Non sono noti dalla letteratura studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante l'allattamento; tuttavia uno studio recente condotto in vivo riferisce una possibile azione spasmogenica ed uterotonica sulla muscolatura uterina³⁴, per cui è opportuno in questi casi non utilizzare il prodotto³⁵. Non sono note in letteratura interazioni con altri farmaci o alimenti. Gli effetti indesiderati riportati in letteratura riguardano per lo più lievi disturbi gastrointestinali, verificatisi in soggetti sensibili e a dosaggi particolarmente elevati.

³² "The mechanism(s) of action responsible for these attributes, however, remain to be elucidated. Reactive oxygen species generated in acute and chronic inflammatory diseases are known to be cytotoxic and can cause tissue damage. In this study, a root tuber extract (Hp extract) and commercially available tincture (Hp tincture) were investigated for antioxidant characteristics using in vitro test systems. Both preparations were found to effectively scavenge DPPH radical, inhibit nitrite levels in supernatants harvested from LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages, and cause dose-dependent suppressions in the detection of fMLP- and AA-induced neutrophil MPO. The antioxidant effects demonstrated for both preparations of Hp may contribute to the antiinflammatory and analgesic properties observed for the plant." (Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM. *The inhibition of free radical generation by preparations of Harpagophytum procumbens in vitro*. *Phytother Res*. 2009 Jan; 23(1):104-10.)

³³ Vlachoianis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. *Systematic review on the safety of Harpagophytum preparations for osteoarthritic and low back pain*. *Phytother Res*. 22(2):149-52, 2008.

³⁴ "In the present study, therefore, we investigated the effect of *H. procumbens* secondary root aqueous extract (HPE) on longitudinal, tubular uterine horn muscle strips taken from non-pregnant and pregnant, young adult, female rats. HPE (10-800 microg/ml) induced concentration-related and significant ($P < 0.05$) increases in the baseline tone, and caused powerful rhythmic, myogenic contractions of, oestrogen-dominated rat longitudinal uterine horn muscle strips taken from stilboesterol-pretreated, non-pregnant female rats. Relatively low to high concentrations of HPE (10-800 microg/ml) also provoked concentration-dependent and significant ($P < 0.05-0.001$) increases in the baseline tone of, and contracted, longitudinal, tubular uterine horn muscle strips taken from female rats in the early, middle and late stages of pregnancy. Moderate to high concentrations of HPE (200-1,000 microg/ml) always provoked powerful contractions of isolated longitudinal, tubular uterine horn muscle preparations of non-pregnant and pregnant rats. The results of this in vitro study indicate that *H. procumbens* secondary root aqueous extract possesses spasmogenic, uterotonic action on mammalian uterine muscles. These findings lend pharmacological credence to the suggested folkloric obstetric uses of the plant's secondary root for induction and/or acceleration of labour, as well as for expelling retained placentas in pregnant women." (Mahomed IM, Ojewole JA. *Uterotonic effect of Harpagophytum procumbens DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract on rat isolated uterine horns*. *J Smooth Muscle Res*. 2009 Oct; 45(5):231-9).

³⁵ *Adverse Effects of Herbal Drugs*. De Smet PAGM, Keller K, Hänsel R, Chandler RF (eds), Springer-Verlag, Berlin, 1992, pag. 98-99.