



Rimedi per la tosse: focus sul miele e sull'*Althaea officinalis*

Ahmad Kantar
Michele Ghezzi

Centro Pediatrico dell'Asma
e della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG)

Abstract

La tosse è un meccanismo complesso ed essenziale per la difesa delle vie aeree. Il riflesso della tosse è un articolato fenomeno neuromuscolare, perfettamente sincronizzato, caratterizzato dall'attivazione coordinata, simultanea e sequenziale di diversi muscoli, di strutture midollari ed aree corticali cerebrali. La patogenesi della tosse post-infettiva è stata attribuita alla modulazione della risposta neuronale. Il miele viene impiegato come rimedio per la tosse da moltissimi anni. Recenti trial clinici lo hanno suggerito come trattamento efficace per la tosse in caso di infezioni respiratorie acute. Il miele contiene infatti molti composti bioattivi oltre agli zuccheri, tra cui minerali, proteine e vari antiossidanti. Si pensa che nella sua capacità di fornire sollievo dalla tosse possa avere un ruolo il gusto dolce. Le evidenze sono ancora poche, tuttavia esperimenti significativi sono già stati pubblicati. I dati esistenti suggeriscono che questo tipo di modulazione del riflesso della tosse possa rappresentare un settore promettente per ulteriori scoperte scientifiche, poiché permetterebbe di comprendere maggiormente i meccanismi alla base degli effetti placebo emersi in vari studi clinici. Anche l'estratto dalle radici di *Althaea officinalis*, presenta proprietà anti-batterica e antitussive; l'associazione col miele può avere effetto sinergico nel trattamento della tosse.

Parole chiave: tosse post-
infettiva, miele, *Althaea
officinalis*

Tosse indotta da infezioni virali

Le infezioni virali sono molto frequenti nei bambini ^{1,2}, alcuni virus inducono una fase prolungata caratterizzata da tosse. Ryan ha riportato che, in seguito all'infezione da H1N1, il 43% dei pazienti presentava tosse cronica. Questi soggetti presentavano un'accentuazione del riflesso della tosse fino a 220 giorni dopo la conferma dell'infezione ³. I virus sono inoltre responsabili del reclutamento di cellule infiammatorie nelle vie aeree, con la conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie. Questi mediatori proinfiammatori, così come l'alterazione del pH, possono attivare certi recettori a livello del sistema nervoso, come *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV-1) ⁴. Recenti scoperte nei segnali che mediano la tosse ci hanno fornito elementi per migliorare la comprensione dei meccanismi con i quali l'infezione virale aumenta la sensibilità del riflesso tussigeno. Studi sperimentali in modelli animali hanno dimostrato che l'infezione di cavie con il virus di Sendai determinava un incremento dei neuroni afferenti dalla trachea e che questo fenomeno si risolveva durante la convalescenza ⁵. L'incremento dei livelli di tachichinine nel polmone e l'espressione di recettori per NK-1 amplificano ulteriormente i segnali neuro-stimolatori indotti dal virus ⁶. È stato dimostrato nei topi che questo effetto è mediato da fattori di crescita nervosa (NGF). Piedimonte ha dimostrato che il virus respiratorio sinciziale (RSV) provoca un persistente incremento nella suscettibilità agli effetti

Corrispondenza

Ahmad Kantar
Centro Pediatrico dell'Asma
e della Tosse, Istituti Ospedalieri
Bergamaschi
via Forlanini, 15
24036 Ponte San Pietro (BG)
E-mail: kantar@
centropediatricotosse.com

proinfiammatori dei nervi sensoriali nel tratto respiratorio, che persiste anche dopo la fase acuta ⁷. Questi autori hanno riscontrato che l'innervazione sensoriale nelle vie aeree subisce un rimodellamento dopo un'infezione acuta da RSV, probabilmente tramite un incremento di NGF. NGF infatti è un elemento chiave che controlla l'espressione di geni che codificano per i precursori di neurotrasmettitori peptidici dei neuroni sensoriali.

Utilizzando la pletismografia, Ye ha dimostrato un incremento della sensibilità del riflesso della tosse nelle cavie in seguito all'infezione da virus para-influenzale di tipo 3 ⁸. Il ruolo dei canali TRP nella tosse indotta da rinovirus (HRV) è stato recentemente spiegato nel primo studio di questo tipo da parte del gruppo di Abdullah ⁹. Questi ricercatori hanno dimostrato che il virus HRV infetta le cellule neuronali inducendo una up-regolazione dei recettori *transient receptor potential* (TRP). Diversi membri della superfamiglia dei canali ionici TRP sono espressi dai neuroni sensoriali ¹⁰. Recentemente si è visto come canali ionici della classe TRP, *transient receptor potential ankyrin* (TRPA1) e TRPV1, siano implicati nel ciclo afferente del riflesso della tosse e quindi nel suo incremento di sensibilità in queste patologie ¹¹. La bradichinina è coinvolta nell'induzione della tosse durante l'infezione da *Bordetella pertussis*. Molti degli effetti innescati da questi batteri gram-negativi sono probabilmente mediati dall'incremento della bradichinina ¹². È stato provato che la bradichinina può indurre la tosse nell'uomo e negli animali e inoltre può aumentare la sensibilità del riflesso della tosse all'attivazione da parte di altre sostanze irritanti ¹⁰. Il coinvolgimento dei canali TRPV1 nell'aumento dell'eccitabilità di questi neuroni sensoriali indotto dalla bradichinina è stato riportato in diversi studi recenti ¹³. La comprensione dei meccanismi che provocano l'ipersensibilità della tosse indotta da virus probabilmente potrebbe offrire notevoli opportunità per migliorarne la gestione. Inoltre in molte infezioni delle vie respiratorie, la tosse è spesso l'ultimo sintomo a scomparire.

Miele

Il miele è un alimento prodotto dalle api e, in misura minore, da altri imenotteri. Viene prodotto a partire dal nettare e dalla melata. La melata, a sua volta, viene prodotta da vari omotteri, fitomizi, i cui escrementi zuc-

cherini sono la base alimentare per numerosi insetti. Le api raccolgono queste sostanze zuccherine, le arricchiscono con le loro sostanze e le conservano in favi ¹⁴. Il miele è composto da 181 sostanze; tra queste abbondanti sono gli zuccheri, principalmente monosaccaridi e oligosaccaridi, tra cui fruttosio (38%) e glucosio (31%). Contiene diverse vitamine, in particolare del complesso B e C, e minerali. Gli altri costituenti sono amino-acidi e proteine ^{15 16}. Include inoltre diverse sostanze bioattive come fenoli, flavonoidi, acidi organici ¹⁷ ed enzimi come la glucosio ossidasi, fosfatasi e catalasi ¹⁸. Tuttavia la composizione del miele varia in base a diversi fattori, tra i quali i fiori da cui proviene il nettare, il clima e i processi come la pastorizzazione ¹⁴.

Storia

L'utilizzo a scopi terapeutici del miele prodotto dall'*ape mellifera* risale a tempi antichi, quando era considerato importante nel trattamento di diversi disturbi di salute. Le prime testimonianze risalgono agli Egizi che lo citano come rimedio per le ferite nel papiro Smith (datato tra il 2600-2200 a.C.) ¹⁹ e alla civiltà Sumerica negli anni 2100-2000 a.C., quando secondo quanto riportato su alcune tavole, veniva utilizzato come unguento ²⁰. Il miele era il più popolare "farmaco" egiziano, menzionato nel testo sopracitato, 500 volte come rimedio a 900 disturbi ²¹. Aristotele (384-322 a.C.) riferisce l'utilizzo del miele come pomata per gli occhi e per le ferite ²⁰. Quando i figli d'Israele erano in cammino attraverso il deserto, in fuga dall'Egitto, la promessa fatta loro era di raggiungere una destinazione "dove scorre latte e miele" ²².

Attività antibatterica

Solo successivamente sono state scoperte le proprietà antibatteriche di questa sostanza ¹⁴. In particolare esse sono state sfruttate nel trattamento di infezioni cutanee come nel caso di ulcere e piaghe da decubito o ferite chirurgiche. Recentemente lo sviluppo e la diffusione delle resistenze batteriche ai più comuni antibiotici hanno riportato l'interesse dei ricercatori su queste proprietà del miele.

Il miele su cui sono state condotte più ricerche è il miele di Manuka (Nuova Zelanda), è stata dimostrata la sua efficacia nei confronti di diversi batteri, tra cui germi multiresistenti isolati nei nosocomi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Escherichia coli*) ^{23 24}. Wilkinson e i suoi colleghi nel

loro studio hanno dimostrato come anche altri tipi di miele possono ottenere effetti antibatterici analoghi o superiori al miele di Manuka²⁵. Le proprietà antibatteriche del miele sono state confermate anche da studi su quello prodotto in Australia, che hanno dimostrato come la tipologia di fiore da cui deriva il nettare e la regione in cui si trova, siano fattori che influiscono sui componenti del miele²⁶.

Studi *in vitro* hanno evidenziato che concentrazioni del 40% hanno azione battericida efficace nei confronti di patogeni gram-positivi e gram-negativi quali *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* e *Vibrio cholerae*²⁷; così come in un altro studio concentrazioni tra il 30% e il 50% si sono dimostrate più efficaci di diversi antibiotici (ad es. ampicillina, gentamicina) nei confronti di patogeni isolati nelle urine di 149 pazienti con infezioni dell'apparato urinario²⁸.

Altri studi *in vitro* hanno evidenziato come il miele possa essere utilizzato in combinazione per annullare le resistenze batteriche agli antibiotici^{29 30}. Anche il propoli, sostanza derivata dalle resine delle piante, utilizzata dalle api per sigillare l'alveare, sembrerebbe avere azione antibatterica^{31 32}.

Rimangono tuttavia ancora diversi aspetti da chiarire circa le proprietà battericide del miele, al fine di poterle sfruttare in maniera sistematica in campo medico. Infatti è stato verificato come persino il miele prodotto nella stessa regione e nello stesso periodo, presenta una variabilità nella propria efficacia antibatterica²⁶. Kwakman e i suoi colleghi nel loro studio hanno dimostrato che la simultanea inibizione del perossido d'idrogeno, metilglicosale e della proteina defensina-1 è in grado di neutralizzare l'azione battericida del miele, dimostrando il ruolo primario di questi componenti nelle proprietà antibatteriche del miele. Non è possibile nemmeno in questo caso tuttavia quantificare il contributo dei diversi fattori, in quanto essi stessi possono interagire tra loro³³.

È stata evidenziata la presenza di un microbiota, costituito da batteri produttori acido lattico durante la fermentazione, comune a diversi tipi di miele e attraverso il quale vengono prodotti perossido d'ossigeno, peptidi antibatterici, acidi organici, etanolo ecc. L'azione combinata permetterebbe l'efficacia nei confronti di più specie batteriche^{34 35}.

Il miele si è dimostrato inoltre efficace nell'inibire dermatofiti e *Candida*^{36 37}, così come ricerche *in vitro* hanno dimostrato l'efficacia del miele di Manuka con-

tro il virus Varicella Zoster³⁸. È stato dimostrato inoltre che il miele può agire a concentrazioni superiori al 10% sia nell'inibire che nel distruggere il biofilm prodotto da *Candida albicans*³⁷, analogamente a quanto riportato sull'efficacia nel prevenire la formazione di biofilm da parte di Enterococchi³⁹.

Un importante aspetto da considerare, per poter applicare in campo medico le proprietà del miele, è l'effetto del tempo e delle condizioni di conservazione sui contenuti ad attività antibatterica di questo alimento²⁶. Nonostante i risultati promettenti degli studi *in vitro*, non ci sono trial consistenti sull'utilizzo *in vivo* del miele come antibatterico, ma solo case-report in qui è stato applicato in seguito al fallimento delle terapie tradizionali^{40 41}.

Attività anti-infiammatoria e anti-ossidante

Come abbiamo già visto il miele è ricchissimo di sostanze di vario genere, tra cui vitamine e minerali. Tra le prime sono incluse l'acido ascorbico, l'acido pantotenico e la riboflavina, mentre tra i minerali ad esempio calcio, ferro, magnesio, fosforo, potassio e zinco^{15 17}. Inoltre contiene fenoli, flavonoidi, acidi organici, metaboliti dell'ossido nitrico.

Uno studio recente ha evidenziato come il miele può ridurre l'attività delle ciclo-ossigenasi 1 e 2 (COX-1 COX-2), così come la concentrazione di prostaglandine nel plasma di individui sani⁴². Un altro studio ha evidenziato come il miele riduce l'attivazione di NF- κ b, che ha un ruolo chiave nei processi infiammatori⁴³. Diversi tipi di miele in Malesia hanno dimostrato attività anti-ossidante, in gran parte attribuite al contenuto in fenoli⁴⁴. Anche flavonoidi, tocoferoli, acido ascorbico e altre sostanze producono un effetto antiossidante⁴⁵. Sulla variabilità delle proprietà antiossidanti sembra incidere maggiormente l'origine del miele, piuttosto che i processi di lavorazione⁴⁶.

Il miele come rimedio per la tosse

Già nel 1997 l'*American Academy of Pediatrics* segnalava che l'uso dei sedativi della tosse, a base di destrometorfano (DM) e codeina non era sostenuto da prove di efficacia sufficienti⁴⁷. La revisione sistematica di Smith e coll. giunse ad analoghe conclusioni⁴⁸. Uno studio ha dimostrato come il destrometorfano (DM) (inibitore selettivo del reuptake della serotonina e agonista dei recettori σ 1) e la difenidramina (DPH) (antistaminico e anestetico locale) non siano superiori a un placebo nel ridurre la tosse notturna nei bambini⁴⁹.

Kelly segnalò successivamente possibili esiti fatali dovuti a farmaci derivati dalla codeina⁵⁰ e le *Australian Cough Guidelines* raccomandarono di non utilizzare oppiacei come antitussigeni, favorendo l'utilizzo di demulcenti come il miele⁵¹. Anche la *Food and Drug Administration* ha raccomandato di non utilizzare OTC per la tosse in bambini di età inferiore ai 2 anni⁵². Persino l'organizzazione mondiale della sanità WHO ha citato il miele come potenziale trattamento per la tosse post infettiva ed emolliente per lenire il faringe⁵³. Paul e coll. condussero un studio suddividendo i pazienti inclusi in diversi gruppi di trattamento: un gruppo trattato col miele, a diverse dosi in base all'età (2,5 ml ai prescolari; 5 ml a quelli tra i 5 e i 12 anni e 10 ml a quelli che avevano più di 12 anni); un gruppo trattato con DM e un gruppo non trattato. Venne valutata la tosse tramite un questionario compilato dai genitori prima della somministrazione del trattamento, e poi la mattina dopo. Il miele di grano saraceno risultò più efficace rispetto all'assenza di trattamento, così come rispetto al DM, senza però una significatività statistica⁵⁴.

Lo studio di Shadkam e coll. è stato condotto con pazienti in età prescolare, divisi in 4 gruppi e si è basato su una sola dose serale del trattamento previsto: miele iraniano a un gruppo, DM al secondo, DPH a un terzo e nessun trattamento al quarto. In questo studio il trattamento col miele (prodotto in Iran, ma senza la specificazione del tipo di pianta da cui derivasse), è risultato superiore come efficacia non solo al gruppo non trattato, ma anche al DM e alla DPH⁵⁵.

Il gruppo di Cohen ha pubblicato l'unico studio in doppio cieco randomizzato disponibile al momento. In questo erano previsti 4 gruppi di trattamento: 3 con tipi di miele diversi (eucalipto, timo, agrumi) e uno con sciroppo di dattero, considerato come placebo ma con caratteristiche tali da garantire la cecità dello studio. L'efficacia venne valutata attraverso un questionario somministrato la sera prima del trattamento e il giorno seguente al trattamento, consistente in una singola dose di 10 g, somministrata mezz'ora prima di coricarsi. Tutti i 3 gruppi di trattamento evidenziarono una riduzione nella frequenza della tosse e miglioramento nella qualità del sonno, significativamente superiore rispetto al gruppo trattato con placebo. Questo studio conferma anche che, per quanto riguarda le proprietà antitussigene, sono molti i tipi di miele a risultare efficaci⁵⁶.

In un recente studio randomizzato aperto di Miceli Sopo e coll., è stata indagata l'efficacia del latte e miele a confronto del DM e LDP, in 134 bambini con tosse acuta non specifica. L'efficacia è stata valutata con un questionario sulla tosse completato dai genitori all'inizio e dopo tre somministrazioni serali. Ne è emerso un successo terapeutico, definito come diminuzione dello score della tosse, maggiore del 50% nell'80% del gruppo che assumeva latte con miele rispetto all'87% degli altri due gruppi che assumevano i due farmaci da banco⁵⁷.

Raessi e coll. hanno effettuato uno studio su 97 adulti con tosse post-infettiva persistente, suddividendoli in tre gruppi di trattamento, uno con preparati a base di miele e caffè, il secondo con steroide sistemico e il terzo con un placebo, valutandone la risposta con un questionario proposto all'inizio e alla fine del ciclo di trattamento della durata di una settimana. La frequenza della tosse è risultata ridotta sia nel gruppo trattato con miele e caffè che in quello trattato con steroide, tuttavia la variazione nel gruppo trattato con miele e caffè era superiore⁵⁸.

Il miele a differenza di altri medicinali da banco, come abbiamo detto, ha un profilo di sicurezza eccellente; tuttavia è consigliato l'utilizzo in bambini di età superiore a 1 anno, in quanto la possibile presenza di endospore di *Clostridium botulinum* potrebbe causare botulismo⁵⁹. Nello studio del gruppo di Cohen solo 4 pazienti trattati col miele riferirono nausea, mal di stomaco e vomito, senza differenze significative rispetto al gruppo trattato con placebo⁵⁶.

La review della Cochrane di Oduwole ha incluso solo gli studi di Paul e di Shadkam, concludendo che non ci sono forti evidenze a favore, ma nemmeno a sfavore dell'utilizzo di miele nella tosse acuta⁶⁰. Non ci sono studi invece sul trattamento di bambini con tosse cronica⁶¹.

Il meccanismo d'azione del miele nella tosse

Come abbiamo visto il miele contiene moltissimi componenti oltre agli zuccheri, tra cui minerali, proteine e varie sostanze antiossidanti. Di conseguenza qualsiasi proprietà benefica può essere dovuta anche ad altri componenti, oltre che agli zuccheri. Siccome si ritiene che alcune sostanze dolci possano fornire sollievo dalla tosse, è ipotizzabile che il gusto dolce del miele possa avere un ruolo nelle proprietà antitussive. La degustazione di sostanze dolci è un evento fisiologi-

co complesso. La dolcezza è una delle cinque qualità basilari apprezzabili col gusto. È associata alla bocca (lingua, palato molle), che contiene le papille gustative⁶². Sottopopolazioni di cellule sensoriali deputate al gusto rispondono a molecole dolci attivando i neuroni sensoriali locali, che proiettano informazioni alle aree del cervello che le elaborano e le reinterpretano (ad esempio tronco cerebrale, talamo, corteccia cerebrale ed amigdala)⁶².

I dolci possono avere proprietà emollienti. Oltre alle proprietà fisiche dei liquidi che contengono dolcificanti, questi stessi innescano la produzione di saliva e ne possono modificare la composizione⁶³. È inoltre possibile che la stimolazione orale possa influenzare le secrezioni delle vie aeree⁶⁴. Così, le secrezioni modificate potrebbero rivestire la gola e lenire la tosse secca, oppure potrebbero variare le caratteristiche del muco⁶⁵.

Inoltre, sostanze dolcificanti hanno anche effetti analgesici⁶⁶⁻⁶⁸, anche se tale effetto dipende dall'età, dal sesso e forse da altri fattori⁶⁶⁻⁶⁹⁻⁷¹. È inoltre importante sottolineare come anche dolcificanti non nutritivi, come aspartame, possono avere effetti analgesici⁷², mentre la somministrazione di saccarosio direttamente nello stomaco non presenta gli stessi effetti⁷³. Ne consegue che il gusto dolce di per sé sembrerebbe avere proprietà analgesiche. Questo perché l'analgesia ottenuta mediante sostanze dolci potrebbe dipendere dal gradimento per il gusto dolce⁷¹. Indipendentemente da ciò, l'analgesia dovuta al gusto dolce è probabilmente mediata dal rilascio di oppioidi endogeni⁷⁴⁻⁷⁵. Come altri hanno notato, le proprietà analgesiche e antitussi-

ve degli oppioidi sembrano essere strettamente correlate⁶⁵⁻⁷⁶. Di conseguenza, il rilascio di oppioidi endogeni è un altro possibile meccanismo attraverso il quale il sapore dolce potrebbe inibire la tosse⁶⁵. Infine, vi è una stretta associazione anatomica tra i meccanismi cerebrali che elaborano i segnali del gusto e quelli coinvolti nel riflesso della tosse, infatti gli afferenti primari di entrambi i sistemi di trasmissione dei segnali sensoriali si trovano vicini nel tronco cerebrale⁷⁷. Questa vicinanza anatomica è particolarmente interessante considerando l'ipotesi che la tosse, il respiro, la deglutizione, e altri comportamenti protettivi per le vie aeree siano controllati da sistemi nervosi che, a livello del tronco cerebrale, condividono elementi e modulano reciprocamente le diverse attività⁷⁸⁻⁷⁹. Il fatto che zuccheri posti sulla lingua possano inibire il singhiozzo mostra come il gusto dolce possa influenzare i riflessi respiratori⁸⁰. Inoltre, il gusto e la stimolazione orale influenzano la deglutizione⁸¹⁻⁸². È quindi plausibile che i segnali provenienti dalle papille gustative possano modulare le attività controllate a livello del tronco cerebrale, coinvolte nei meccanismi di difesa delle vie respiratorie. Una difficoltà nell'individuare trattamenti *evidence-based* è stata il riscontro frequente di effetti placebo negli studi clinici⁶⁵⁻⁸³. Per molte preparazioni utilizzate come rimedio per la tosse, le formulazioni controllo, che non dispongono di un principio farmacologicamente attivo, sono nell'85% dei casi efficaci, in media, come quelle in cui è stato aggiunto un principio attivo⁸³. Tuttavia, mentre l'efficacia di formulazioni controllo può essere vista come un esito svantaggioso negli studi clinici, alcuni autori hanno ipotizzato che alcuni ingredienti inattivi possano determinare effetti fisiologici benefici (Tab. I).

Tabella I. Il gusto e il riflesso della tosse.

<ul style="list-style-type: none"> • Sostanze dolcificanti possono avere proprietà emollienti • Sostanze dolcificanti innescano la salivazione e possono modificare la composizione della saliva • La stimolazione orale potrebbe influenzare la secrezione delle vie aeree 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificando le secrezioni potrebbe determinare un rivestimento della gola utile a lenire la tosse secca • Modificando le proprietà del muco
<ul style="list-style-type: none"> • I dolci hanno anche effetti analgesici, modulando il rilascio di oppioidi endogeni • Le proprietà anti-tussigene e analgesiche degli oppioidi sembrano essere correlate 	<ul style="list-style-type: none"> • Il rilascio di oppioidi endogeni potrebbe essere uno dei meccanismi con cui il gusto dolce inibisce il riflesso della tosse
<ul style="list-style-type: none"> • La vicinanza anatomica dei meccanismi cerebrali che elaborano i segnali del gusto e di quelli che sono coinvolti nel riflesso della tosse: le afferenze primarie terminano nel tronco cerebrale 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenza sui riflessi correlati alla respirazione (lo zucchero posto sulla lingua può inibire il singhiozzo dimostra che il gusto dolce può influenzare i riflessi respiratori)
<ul style="list-style-type: none"> • Stimolazione orale della deglutizione 	<ul style="list-style-type: none"> • La deglutizione riduce la tosse

Althaea officinalis (marshmallow)

L'Altea comune (*Althaea officinalis*) è una pianta appartenente alla famiglia delle Malvaceae. È originaria dell'Asia, ma diffusa in gran parte dell'Europa e degli Stati Uniti. L'Altea comune cresce in luoghi umidi, lungo i fossi, i canali e gli argini.

Dalle varie parti di questa pianta possono essere ricavate numerose sostanze: pectine (11%), amido (25-35%), saccarosio (10%), flavonoidi e molti aminoacidi. Dalla radice si estrae il succo, ingrediente principale dei marshmallow. Ha inoltre un elevato contenuto in mucillagini, che consistono in una miscela di polisaccaridi solubili colloidali, tra cui acido glucuronico, acido galatturonico, ramnosio e galattosio ⁸⁴.

Proprietà antimicrobiche

L'estratto dalla radice di Altea ha dimostrato di poter inibire l'attività dei patogeni residenti nella cavità orale. Il cloroformio e il metanolo estratti dalle radici hanno dimostrato attività antimicrobica contro *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris* e *S. aureus* ⁸⁵. Non solo gli estratti delle radici ma anche dei fiori di Altea hanno dimostrato attività antimicrobica contro i batteri Gram-positivi e Gram-negativi e anche contro i funghi ⁸⁶.

Proprietà antiinfiammatorie e immunomodulanti

Studi *in vitro* hanno evidenziato che gli estratti delle radici stimolano la fagocitosi e il rilascio di radicali dell'ossigeno e leucotrieni da parte di neutrofilii; inoltre veniva indotto il rilascio di citochine, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale da monociti; evidenziando in tal modo proprietà anti-infiammatorie e immunostimolanti ⁸⁴. Sono state dimostrate anche proprietà analgesiche degli elementi estratti dalle radici ⁸⁵. Un unguento contenente un estratto acquoso della radice di Altea (20%), applicato topicamente all'orecchio di conigli, si è dimostrato efficace nel ridurre l'infiammazione indotta da irradiazione UV, seppur con efficacia minore del desametasone ⁸⁷.

Oltre alle proprietà antiinfiammatorie, diversi studi hanno evidenziato anche azioni immunomodulanti da parte degli estratti di Altea. Un polisaccaride acido isolato dalla radice di Altea, ha dimostrato di possedere attività anti-complemento su siero umano ⁸⁸; un altro estratto invece si è dimostrato in grado di inibire la mobilitazione del calcio intracellulare in normali melanociti umani indotta

da endotelina-1, inibendo potenzialmente la proliferazione di melanociti dopo irradiazione UVB ⁸⁵. La scopoletina ha prodotto sia un effetto citostatico che citotossico sui linfociti tumorali oltre a indurre apoptosi, per questo può essere un potenziale composto anti-tumorale ⁸⁷.

Proprietà emolliente, lenitiva

Gli effetti emollienti degli estratti dalle radici di Altea sono dovuti al suo alto contenuto di idrocolloidi polisaccaridi, che formano un rivestimento protettivo sulla mucosa orale e faringea, con azione lenitiva contro l'infiammazione locale ⁸⁹. Sono state studiate formulazioni in pastiglie con rilascio di estratto di Altea, avente azione lenitiva per l'infiammazione del cavo orale ⁹⁰.

Proprietà antitussigene

Testando molte piante, l'attività antitussigena più efficace è stata osservata con il polisaccaride estratto dalla radice di Altea, contenente la più alta percentuale di acido uronico ⁹¹. È stato dimostrato come l'estratto dalle radici di Altea abbia azione antispastica, dose-dipendente, sulla muscolatura delle vie aeree; tuttavia il meccanismo d'azione non sembrerebbe coinvolgere i recettori beta adrenergici ⁹².

L'estratto di radice di Altea e un polisaccaride isolato dalle mucillagini sono stati testati per l'attività antitussigena in gatti con tosse dovuta a stimolazione meccanica, confrontandoli con prenoxdiazina, dropropizina e codeina. Sia l'estratto che il polisaccaride hanno significativamente ridotto l'intensità e la frequenza di tosse, anche se l'estratto di radice è stato meno efficace rispetto al polisaccaride isolato. L'efficacia è risultata essere inferiore a quella della codeina, ma superiore a quella di prenoxdiazina e dropropizina ⁹³.

In uno studio in doppio cieco su pazienti con ipertensione e tosse secondaria all'utilizzo di ACE inibitori, l'utilizzo di Altea comune è risultato efficace nel ridurre la gravità della tosse, e in 8 pazienti anche nell'abolirla ⁹⁴.

Un altro studio ha evidenziato come il polisaccaride principale costituente delle mucillagini dell'Altea comune, ha azione antitussigena dose-dipendente, paragonabile a quella evidenziata dalla codeina; il meccanismo d'azione, tuttora da chiarire, non sembra dovuto a broncodilatazione, ma potrebbe coinvolgere recettori della serotonina (5-HT₂) attraverso

un meccanismo di soppressione periferico del riflesso della tosse^{95 96}.

L'efficacia e la tollerabilità di un sciroppo a base di *Althaea officinalis* è stata valutata in uno studio di sorveglianza post-marketing in 313 bambini con età inferiore a 12 anni⁹⁷. Sono stati inclusi soggetti con faringodinia e tosse irritativa. Il risultato dell'indagine ha evidenziato una riduzione della tosse (intensità e frequenza) dopo la terza giornata di trattamento, così come un miglioramento di altri sintomi quali disturbi del sonno e dolore toracico.

Conclusioni

Miele e *Althaea officinalis* sono due rimedi efficaci per la tosse. Diversi meccanismi sono alla base della loro azione. Tra questi l'effetto placebo, il gusto dolce, le proprietà emollienti, l'attività antimicrobica e anti-infiammatoria, così come l'attività analgesica. Da questi dati risulta che un'associazione di miele e estratto dalla radice di *Althaea officinalis*, avrebbe un'attività sinergica nel trattamento della tosse. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per delucidare il meccanismo d'azione di questi rimedi della tosse.

Bibliografia

- Martin ET, Fairchok MP, Stednick ZJ, et al. Epidemiology of multiple respiratory viruses in childcare attendees. *J Infect Dis* 2013;15:2-89.
- Yap PS, Gilbreath S, Garcia C, et al. The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children. *Am J Public Health* 2013;103:695-702.
- Ryan NM, Vertigan AE, Ferguson J, et al. Clinical and physiological features of postinfectious chronic cough associated with H1N1 infection. *Respir Med* 2012;106:138-44.
- Footitt J, Johnston SL. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:108-13.
- Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, et al. Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1071-5.
- Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, et al. Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:494-502.
- Piedimonte G, Hegele RG, Auais A. Persistent airway inflammation after resolution of respiratory syncytial virus infection in rats. *Pediatr Res* 2004;55:657-65.
- Ye XM, Zhong NS, Liu CL, et al. Cough reflex sensitivity is increased in guinea pigs with parainfluenza virus infection. *Exp Lung Res* 2011;37:186-94.
- Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, et al. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax* 2014;69:46-54.
- Nasra J, Belvisi MG. Modulation of sensory nerve function and the cough reflex: understanding disease pathogenesis. *Pharmacol Ther* 2009;124:354-75.
- Grace MS, Dubuis E, Birell MA, et al. TRP channel antagonists as potential antitussives. *Lung* 2012;190:11-5.
- Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by *Bordetella pertussis* infection. *Lung* 2010;188:S73-9.
- Jia Y, Lee L-Y. Role of TRPV receptors in respiratory diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:915-27.
- Libonatti C, Soledad V, Basualdo M. Antibacterial activity of honey: A review of honey around the world. *J Microbiol Antimicrob* 2014;6:51-6.
- Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R, et al. Honey for nutrition and health: a review. *J Am Coll Nutr* 2008;27:677-89.
- Wang J, Li QX. Chemical composition, characterization, and differentiation of honey botanical and geographical origins. *Adv Food Nutr Res* 2011;62:89-137.
- Gheldof N, Wang XH, Engeseth NJ. Identification and quantification of antioxidant components of honeys from various floral sources. *J Agric Food Chem* 2002;50:5870-7.
- Crane E. History of honey. In: Crane E, ed. *Honey: a comprehensive survey*. London: William Heinemann 1975, pp. 439-488.
- Majno G. *The healing hand: man and wound in the Ancient world*. Cambridge: Harvard University Press 1975.
- Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011;1:154-60.
- Grossman R. *The other medicines: the penicillin of bees*. London: Pan Books 1986, pp. 177
- Taylor K. *The living Bible*. London: Hodder and Stoughton 1971.
- Cooper RA, Halas E, Molan PC. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:366-70.
- Allen KL, Hutchinson G, Molan PC. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. Presented at the First World Wound Healing Congress, Melbourne, Australia, 10-13 September 2000. <http://www.manukahoney.co.uk/article3.html> (accessed 1 June 2004).
- Wilkinson JM, Cavanagh HM. Antibacterial activity of 13 honeys against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Food* 2005;8:100-3.
- Irish J, Blair S, Carter DA. The antibacterial activity of honey derived from Australian flora. *PLoS One* 2011;6:18229.
- Jeddar A, Kharsany A, Ramsaroop UG, et al. The antibacterial action of honey. An in vitro study. *SAMJ* 1985;67:257-8.

- 28 Ibrahim AS. Antibacterial action of honey. Proceedings of the First International Conference on Islamic Medicine, Kuwait, January, 1981. Bull Islamic Med 2nd edn, vol. 1. Kuwait: Ministry of Health 1981, pp. 363-365.
- 29 Carnwath R, Graham EM, Reynolds K, et al. The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. Vet J 2014;199:110-4.
- 30 Jenkins RE, Cooper R. Synergy between oxacillin and Manuka honey sensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. J Antimicrob Chemother 2012;67:1405-7.
- 31 McLoone P, Warnock M, Fyfe L. Honey: a realistic antimicrobial for disorders of the skin. J Microbiol Immunol Infect 2016;49:161-7.
- 32 Campos JF, dos Santos UP, Macorini LF, et al. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). Food Chem Toxicol 2014;65:374-80.
- 33 Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al. How honey kills bacteria. FASEB J 2010;24:2576-82.
- 34 Olofsson TC, Butler E, Markowicz P, et al. Lactic acid bacterial symbionts in honeybees - an unknown key to honey's antimicrobial and therapeutic activities. Int Wound J 2014 Sep 8. doi: 10.1111/iwj.12345. [Epub ahead of print].
- 35 Powell JE, Martinson VG, Urban-Mead K, et al. Routes of acquisition of the gut microbiota of the honey bee *Apis mellifera*. Appl Environ Microbiol 2014;80:7378-87.
- 36 Irish J, Carter D, Shokohi T, et al. Honey has an antifungal effect against *Candida* species. Med Mycol 2006;44:289-91.
- 37 Ansari MJ, Al-Ghamdi A, Usmani S, et al. Effect of jujube honey on *Candida albicans* growth and biofilm formation. Arch Med Res 2013;44:352-60.
- 38 Shahzad A, Cohrs RJ. In vitro antiviral activity of honey against varicella zoster virus (VZV): a translational medicine study for potential remedy for shingles. Transl Biomed 2012;3(2):pii: 2.
- 39 Ng WJ, Lim K-Y, Chong J-Y, Low K-L. In vitro screening of honey against *Enterococcus* spp. Bioflm. J Med Bioengineering 2014;3:23-8.
- 40 Cooper RA, Molan PC, Krishnamoorthy L, et al. Manuka honey used to heal a recalcitrant surgical wound. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:758-9.
- 41 Natarajan S, Williamson D, Grey J, et al. Healing of an MRSA-colonised, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. J Dermatolog Treat 2001;12:33-6.
- 42 Reyes-Gordillo K, Segovia J, Shibayama M, et al. Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF- κ B, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. Biochim Biophys Acta 2007;1770:989-96.
- 43 Al-Waili NS. Natural honey lowers plasma glucose, C-reactive protein, homocysteine, and blood lipids in healthy, diabetic, and hyperlipidemic subjects: comparison with dextrose and sucrose. J Med Food 2004;7:100-7.
- 44 Al-Waili NS, Boni NS. Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. J Med Food 2003;6:129-33.
- 45 Rakha MK, Nabil ZI, Hussein AA. Cardioactive and vasoactive effects of natural wild honey against cardiac malperformance induced by hyperadrenergic activity. J Med Food 2008;11:91-8.
- 46 Beretta G, Granata P, Ferrero M, et al. Standardization of antioxidant properties of honey by a combination of spectrophotometric/fluorimetric assays and chemometrics. Anal Chim Acta 2005;533:185-91.
- 47 American Academy of Pediatrics. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. Committee on Drugs. Pediatrics 1997;99:918-20.
- 48 Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD001831.
- 49 Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Pediatrics 2004;114:85-90.
- 50 Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. Pediatrics 2012;129:1343-7.
- 51 Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ. CICADA: cough in children and adults: diagnosis and assessment. Australian cough guidelines summary statement. Med J Aust 2010;192:265-71.
- 52 US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not be used for Infants and children under 2 years of age. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051137.htm>.
- 53 Department of Child and Adolescent Health. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2001.
- 54 Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1140-6.
- 55 Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. J Altern Complement Med 2010;16:787-93.
- 56 Cohen HA, Rozen J, Kristal H, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics 2012;130:465-71.
- 57 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. for the Milk Honey Study (M&HS) Group. Effect of multiple honey doses on non-specific acute cough in children. An open randomised study and literature review. Allergol Immunopathol (Madr) 2015;43:449-55.
- 58 Raessi MA, Aslani J, Raessi N, et al. Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomized controlled trial. Prim Care Respir J 2013;22:325-30.
- 59 Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. Pediatrics 2008;122:73-82.

- ⁶⁰ Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD007094.
- ⁶¹ Mulholland S, Chang AB. Honey and lozenges for children with non-specific cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007523.
- ⁶² Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell* 2009;139:234-44.
- ⁶³ Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol* 2013;4:267-76.
- ⁶⁴ Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:9-14.
- ⁶⁵ Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Phys Neurobiol* 2006;152:340-8.
- ⁶⁶ Harrison D, Beggs S, Stevens B. Sucrose for procedural pain management in infants. *Pediatrics* 2012;130:918-25.
- ⁶⁷ Mysels DJ, Sullivan MA. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. *J Opioid Manag* 2010;6:445-52.
- ⁶⁸ Bueno M, Yamada J, Harrison D, et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res Manag* 2013;18:153-61.
- ⁶⁹ Lewkowski MD, Young SN, Ghosh S, et al. Effects of opioid blockade on the modulation of pain and mood by sweet taste and blood pressure in young adults. *Pain* 2008;135:75-81.
- ⁷⁰ Kakeda T, Ishikawa T. Gender differences in pain modulation by a sweet stimulus in adults: a randomized study. *Nurs Health Sci* 2012;13:34-40.
- ⁷¹ Pepino MY, Mennella JA. Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain* 2005;119:210-8.
- ⁷² Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, et al. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. *Early Hum Dev* 2000;59:51-60.
- ⁷³ Ramenghi LA, Evans DJ, Levene MI. "Sucrose analgesia": Absorptive mechanism or taste perception? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F146-7.
- ⁷⁴ Jain R, Mukherjee K, Singh R. Influence of sweet tasting solutions on opioid withdrawal. *Brain Res Bull* 2004;64:319-22.
- ⁷⁵ Rebouças EC, Segato EN, Kishi R, et al. Effect of the blockade of mu1-opioid and 5HT2A-serotonergic/alpha1-noradrenergic receptors on sweetsubstance- induced analgesia. *Psychopharmacology* 2005;179:349-55.
- ⁷⁶ Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, et al. Codeine and its alternatives for pain and cough relief. *Bull World Health Organ* 1969;40:425-54.
- ⁷⁷ Norgren R. The gustatory system in mammals. *Am J Otolaryngol* 1983;4:234-37.
- ⁷⁸ Davenport PW, Bolser DC, Morris KF. Swallow remodeling of respiratory neural networks. *Head Neck* 2011;33:58-13.
- ⁷⁹ O'Connor R, Segers LS, Morris KF, et al. A joint computational respiratory neural network-biomechanical model for breathing and airway defensive behaviors. *Front Physiol* 2012;3:264.
- ⁸⁰ Engleman EG, Lankton J, Lankton B. Granulated sugar as treatment for hiccups in conscious patients. *N Engl J Med* 1971;285:1489.
- ⁸¹ Yamamura K, Kitagawa J, Kurose M, et al. Neural mechanisms of swallowing and effects of taste and other stimuli on swallow initiation. *Biol Pharm Bull* 2010;33:1786-90.
- ⁸² Pelletier CA, Dhanaraj GE. The effect of taste and palatability on lingual swallowing pressure. *Dysphagia* 2006;21:121-8.
- ⁸³ Eccles R. The powerful placebo in cough studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:303-8.
- ⁸⁴ Esmail Al-Snafi A. The pharmaceutical importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea*: a review. *Int J Pharm Tech Research* 2013;5:1378-85.
- ⁸⁵ 18-European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report on *Althaea officinalis* L. Radix. Doc. Ref.: MEA/HMPC/98718/2008. London, 14 May 2009.
- ⁸⁶ Valiei M, Shafaghat A, Salimi F. Chemical composition and antimicrobial activity of the flower and root hexane extracts of *Althaea officinalis* in Northwest Iran. *J Med Plants Res* 2011;5:6972-6.
- ⁸⁷ Ding Z, Dai Y, Hao H, et al. Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharm Biol* 2009;46:854-60.
- ⁸⁸ Yamada H. Relationship between chemical structure and anti-complementary activity of plant polysaccharides. *Carbohydrate Res* 1985;144:101-11.
- ⁸⁹ Ali Shah SM, Akhtar N, Akram M, et al. Pharmacological activity of *Althaea officinalis*. *J Med Plants Res* 2011;5:5662-6.
- ⁹⁰ Benbassat N, Kostova B, Nikolova I, et al. Development and evaluation of novel lozenges containing marshmallow root extract. *Pak J Pharm Sci* 2013;26:1103-7.
- ⁹¹ Sutovska M, Nosalova G, Franova S, et al. The antitussive activity of polysaccharides from *Althaea officinalis* L., var. *Robusta*, *Arctium lappa* L., var. *Herkules*, and *Prunus persica* L., Batsch. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:93-9.
- ⁹² Alani B, Zare M, Nouredini M. Bronchodilatory and B-adrenergic effects of methanolic and aqueous extracts of *Althaea* root on isolated tracheobronchial smooth rat muscle. *Adv Biomed Res* 2015;4:78.
- ⁹³ Nosal'ova G, Saab BR, Pashayan N, et al. Antitussive efficacy of the complex extract and the polysaccharide of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *Robusta*). *Pharm* 1992;47:224-6.
- ⁹⁴ Rouhi H, Ganji H. Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ACE inhibitors. *Pakistan Journal of Nutrition* 2007;6:256-8.
- ⁹⁵ Sutovská M, Nosálová G, Sutovský J, et al. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. *Int J Biol Macromol* 2009;45:27-32.
- ⁹⁶ Sutovska M, Capek P, Franova S, et al. Antitussive activity of *Althaea officinalis* L. polysaccharide rhamnogalacturonan and its changes in guinea pigs with ovalbumine-induced airways inflammation. *Bratisl Lek Listy* 2011;112:670-5.
- ⁹⁷ Fasse M, Ziesenis E, Bässler D. Dry irritating cough in children a post-marketing surveillance involving marshmallow syrup. *Paed* 2005;11:3-8.