

Adattogeni e stress cronico ai tempi del COVID-19

Opzioni terapeutiche con un medicinale a base dell'estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375

Giuseppe Palmiotto

Docente Master II livello in Fitoterapia, Università degli Studi di Siena

Le recenti analisi epidemiologiche hanno confermato che lo stress cronico è un portato clinico del fall out di COVID-19 tra i più impattanti in termini di salute pubblica; la stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha richiamato la necessità di approfondire ogni sforzo per aumentare il livello di resilienza individuale e collettiva, contrastandone la parallela pandemizzazione. Tra le misure disponibili il medicinale adattogeno a base di estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375 è un'opzione farmacologica efficace per il trattamento precoce e la prevenzione degli effetti negativi correlati allo stress cronico.

Forse perché percepito come parte integrante del vissuto quotidiano, lo stress cronico non sempre viene identificato come condizione patologica da affrontare sotto il profilo medico e resta perciò ampiamente sub-diagnosticato. La reazione di stress è il meccanismo biologico con cui rispondiamo dinamicamente alle variazioni dell'equilibrio omeostatico imposte da fattori esterni (stressor) di varia origine e natura. È un processo ormetico, la cui curva stimolo-risposta mostra un campo con effetti protettivi o favorevoli (eustress) e un limite

oltre cui è disfunzionale (distress). La permanente transizione da eustress a distress è la condizione da diagnosticare e curare per prevenire la pericolosa sequela multi-organo che potrebbe conseguire nel lungo termine.

Stress cronico e pandemia da COVID-19

Numerose sono le evidenze epidemiologiche sull'emergere di disturbi stress-correlati nel contesto della pandemia di SARS-CoV-2, sia nella popolazione generale che nei sottogruppi a rischio, come i sanitari, i *frontline workers*, i soggetti che hanno contratto l'infezione, i loro familiari e le persone che vi si relazionano. Intervistando 5412 americani adulti, un'indagine di giugno 2020 del CDC statunitense¹ ha scattato una fotografia paradigmatica della situazione globale, in cui il 40,9% del campione denunciava almeno un disturbo mentale o comportamentale: ansia o depressione (30,9%), traumi direttamente correlati alla pandemia (26,3%), inizio o aumentato consumo di sostanze d'abuso per fronteggiare lo stress e le paure da COVID-19 (13,3%).

Rispetto al secondo trimestre dell'anno precedente l'ansia aveva una prevalenza tripla e la depressione quadrupla; in confronto al 2018 era raddoppiata la percentuale di soggetti con idee suicidarie nell'ultimo mese. L'analisi per sottogruppi ha individuato dei rischi superiori per i giovani adulti, le etnie ispaniche e i neri, le donne, le fasce a minor livello d'istruzione e reddito.

Molte survey segnalano un'alta prevalenza di *burnout* nel personale sanitario, specie tra quello di prima linea nell'emergenza COVID-19: ad esempio, su 709 operatori di Unità di Terapia Intensiva, selezionati in nove ospedali britannici (41% medici, 49% infermieri), il 45% mostrava almeno un sintomo stress correlato e il 40% sintomi di PTSD, oltre a un'elevata prevalenza di ansia, depressione, abuso d'alcool e idee suicidarie².

Uno studio condotto presso il Policlinico Gemelli ha evidenziato che a 30-120 giorni dalla guarigione clinica, la prevalenza di PTSD in un gruppo di 381 soggetti con un'infezione severa da SARS-CoV-2 è del 30,2% (dati in linea con quelli rilevati nei guariti da SARS e MERS); è più alta tra le donne (55,7%) e negli individui con anam-

Conflitto di interessi

Giuseppe Palmiotto è Direttore Scientifico della Nutraceutica srl, Monterenzio (BO).

How to cite this article: Palmiotto G. Adattogeni e stress cronico ai tempi del COVID-19. Opzioni terapeutiche con un medicinale a base dell'estratto di *Rhodiola rosea* WS®1375. Rivista SIMG 2021;28(2):64-67.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

nesi di pregresse malattie psichiatriche (34,8%) o delirio/agitazione nella fase acuta della malattia (16,5%)³.

Sin dall'inizio della pandemia, l'invito dell'OMS è stato di adottare ogni possibile strategia per aumentare il livello di resilienza individuale e di comunità; in quest'ottica, accanto alle misure di supporto e alle terapie non farmacologiche, trovano impiego razionale anche i medicinali fitoterapici adattogeni che, agendo da deboli *pro-stressor*, modificano in modo aspecifico la capacità di *coping*, permettendo una risposta più pronta, modulata ed efficiente a un'ampia gamma di fluttuazioni omeostatiche (Lazarev, 1947).

WS®1375, farmaco adattogeno a base di estratto di *Rhodiola rosea*

L'efficacia nello stress cronico del fitocomplesso della parte ipogea di *Rhodiola rosea* L. (Fig. 1) è suffragata da numerose evidenze pre-cliniche e cliniche, in parte incluse anche nella monografia redatta e pubblicata dal HMPC (*Committee on Herbal Medicinal Products*) dell'EMA; l'uso è consolidato presso la scuola medica russa e scandinava, che ne hanno indagato la farmacologia definendo il concetto stesso di farmaco adattogeno. Nella droga sono stati identificati oltre 140 composti, ma l'effetto è attribuito ai feniletanoidi tirosolo e salidoside e a un gruppo di fenilpropanoidi, i rosavin (rosavina, rosina e rosiridina), sinergizzati da procianidine oligomeriche, flavonoidi e triterpeni idrossilati. WS®1375 è un estratto farmaceutico proprietario, ottenuto da rizomi e radici con un rapporto estratto:droga di 1:1,5-5, titolo in salidoside maggiore di 1% e in rosavin tra 3 e 8% (Fig. 2). La posologia suggerita è di una compressa da 200 mg/2 die, mezz'ora prima dei pasti principali; è ben tollerato e senza effetti indesiderati di rilievo. L'indicazione AIFA nel RCP del medicinale vegetale tradizionale in commercio è il sollievo temporaneo dei sintomi associati a stress, quali fatica, esaurimento e lievi stati d'ansia.

Il **meccanismo d'azione è multi-target**: il fitocomplesso inibisce le vie regolate da JAK/STAT e p-SAPK/p-JNK (proteinchini-

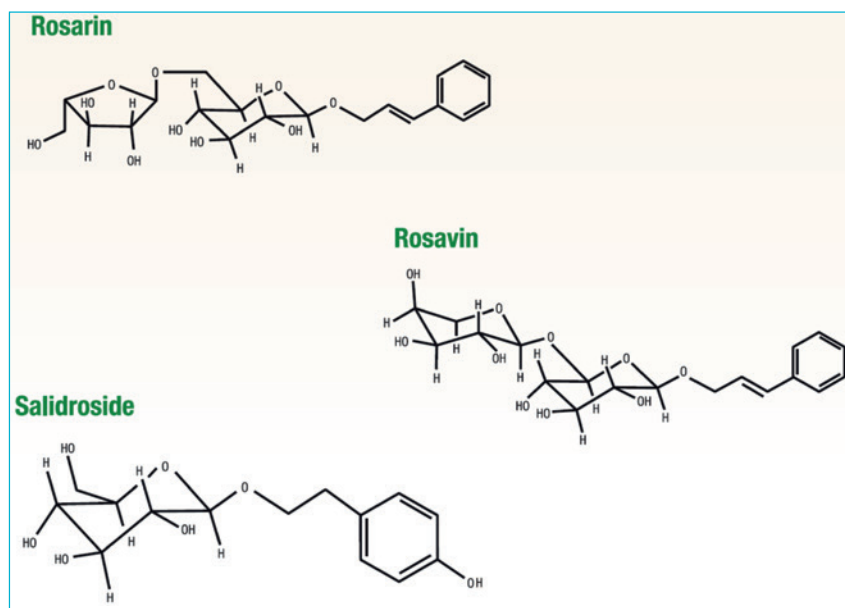
FIGURA 1.

Fiore di *Rhodiola rosea* L. sin. *Sedum roseum* (L.) Scop.



FIGURA 2.

Formule di struttura di alcuni principi attivi della parte ipogea di *Rhodiola rosea*.



nasi stress-indotte), ripristina la funzione dei recettori glucocorticoidi (inattivati dalle elevate concentrazioni di JNK indotte dallo stress) e promuove la *downregulation* di quelli per CRF (*corticotropin-releasing factor*). La ridotta attivazione fosforilativa della SAPK, mediata dal fattore di trascrizione HSF-1 (*heat shock factor-1*), induce la sintesi e il *release* di NPY e Hsp72, due attori della risposta cellulare di adattamento allo stress che controllano anche l'iperattivazione dell'asse HPA.

NPY, oltre a inibire la secrezione di cortisolo, stimola la sintesi encefalica di BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), inibisce quella di citochine proinfiammatorie e ha un effetto ansiolitico e nootropico. La somministrazione d'estratti di *R. rosea* a conigli stressati per immobilizzazione, oltre alla fosforilazione della SAPK, riduce anche i livelli di cortisolo e NO⁴; elevate concentrazioni intracellulari di questo radicale comportano un surplus di stress ossidativo mitocondriale con ridotta sintesi di ATP e spiegano sia la fatica corre-

lata allo stress cronico che l'effetto positivo dell'adattogeno sull'equilibrio energetico. Hsp72 è un *chaperone* che, inibendo la NO-sintetasi, ripristina la normale funzione dei mitocondri, regolando al tempo stesso l'autofagia e l'apoptosi; stimola, inoltre, la fosforilazione di FOXO-1, fattore di trascrizione coinvolto nella trascrizione genica di proteine della risposta cellulare allo stress. Nel cervello gli estratti di *R. rosea* hanno azione anti-MAO, aumentano i livelli di monoammine, acetilcolina, serotonina e la densità recettoriale 5-HT1a; stimolano la trasmissione noradrenergica e serotoninergica nella corteccia pre-frontale, la funzione del sistema reticolare e riequilibrano la neurotrasmissione limbica. Gli effetti adattogeno, ansiolitico e antidepressivo sono stati dimostrati anche in modelli animali (tempo di nuoto a esaurimento, test di Porsolt, test di aversione della luce).

Studi clinici con WS®1375

L'efficacia sui sintomi di *life-stress* e la sicurezza d'uso di WS®1375 sono state studiate in un trial *open-label* multicentrico a braccio singolo su 101 soggetti trattati con 400 mg/die per 4 settimane⁵; nello studio si sono usati questionari psicometrici, i cui punteggi, al termine del trattamento, sono migliorati significativamente rispetto ai valori di baseline: *NAS-Numeric Analog Scale* dei sintomi soggettivi di stress ($p < 0,0001$); questionario sullo stress percepito ($p < 0,0001$); *Sheehan Disability Scale* (da $p = 0,0177$ a $p < 0,0001$); *CGI-Clinical Global Impression* (punto 2 = miglioramento generale, rilevante per il 67,1% dei soggetti vs 12,4% senza miglioramenti percepiti). Già dopo 3 settimane è stata ben apprezzabile la variazione rispetto ai valori allo screening dei punteggi in: *MFI-20-Multidimensional Fatigue Inventory 20*, *NCT-Numbers Connecting Test* (rapidità cognitiva) e *MMSQ-Multidimensional Mood State Questionnaire* (tono dell'umore, stato di allerta, livello di stanchezza, calma, irrequietezza). Gli effetti favorevoli si sono consolidati nel prosieguo dello studio fino al termine della quarta settimana; a eccezione del punteggio per la ridotta attività nel MFI-20, le variazioni sono state tutte stati-

sticamente significative rispetto a inizio trial. WS®1375 è stato ben tollerato, con pochi effetti indesiderati di moderata intensità.

Un secondo studio multicentrico aperto con WS®1375 è stato condotto in Austria su 118 soggetti con **diagnosi clinica di burnout**, trattati per 12 settimane con 400 mg/die d'estratto⁶. I criteri d'inclusione erano: *burnout* moderato con un punteggio d'esaurimento emotivo 1,81-2,80 e riduzione del livello di performance personale di 3,90-4,79 punti nella versione tedesca del *Maslach Burnout Inventory* (MBI-D); almeno tre sintomi di *life-stress* percepito con severità 5-8 punti su scala soggettiva NAS; punteggio CGI-1 (severità della malattia) inferiore a 4; più di 5 punti sulla scala NAS della disfunzione sessuale. L'efficacia è stata valutata con: MBI-D, NAS dei sintomi soggettivi di stress, NAS della soddisfazione nella sfera sessuale, *Burnout Screening Scales* (BOSS I e BOSS II), questionario sulla funzione sessuale (PSFQ) e sullo stress percepito (PSQ). **Tutti i punteggi sono migliorati in modo statisticamente significativo** rispetto a quelli rilevati alla *baseline*; come nello studio precedente, molti di essi si sono modificati soprattutto entro la prima settimana e più gradualmente nel restante periodo di trattamento. Nella MBI-D sono migliorati la depersonalizzazione e l'esaurimento emotivo ($p < 0,001$ per entrambe), mentre non ci sono state variazioni significative per i punteggi relativi a realizzazione e coinvolgimento personale. Tutti i sette punti della NAS dei sintomi soggettivi di stress sono migliorati al termine dello studio ($p < 0,001$), con una variazione molto marcata già dopo una settimana, per: esaurimento, difficoltà di concentrazione e sintomi somatici. I *subscore* del questionario PSQ maggiormente cambiati sono stati l'anedonia, la tensione e la fatica; evidente è stato l'effetto sulla sfera sessuale, sia nella corrispondente scala NAS ($p < 0,001$ per tutti i punteggi) che nel questionario PSFQ (non significative solo le variazioni per la capacità eiaculatoria e il peso che il soggetto dà alla funzione sessuale valutando il proprio benessere generale). I punteggi BOSS (I e II) del *burnout* si sono ridotti entrambi dopo 8 settimane di trattamento ($p < 0,001$ per tutti i parametri

dei questionari) e scendono ulteriormente fino al termine del trial.

Un terzo studio-pilota⁷ ha testato l'efficacia di WS®1375 su 100 soggetti (18-60 anni, ambo sessi) con sintomi di fatica cronica o prolungata, trattati per 8 settimane col solito schema posologico (2 x 200 mg/die). Sono stati impiegati per lo studio: MFI-20, scala NAS per i sintomi da fatica cronica, NCT, *Sheehan Disability Scale* (SDS), *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), *Recent Perceived Stress Questionnaire* (PSQ-R), *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) e *Clinical Global Impressions* (CGI). Anche in questo caso il miglioramento sintomatico, registrato attraverso i questionari, si è realizzato in gran parte nella prima settimana di studio, sebbene sia poi continuato fino al termine del trial; le differenze dei punteggi tra la fine e l'inizio del trattamento sono state tutte statisticamente significative ($p < 0,0001$). Nella scala MFI-20, che misura più direttamente la fatica cronica, gli indici che maggiormente sono migliorati erano: fatica fisica, fatica mentale, ridotta attività e ridotta motivazione (variazioni rispettivamente di: $6,9 \pm 4,4$; $6,0 \pm 3,9$; $6,5 \pm 4,3$ e $3,3 \pm 3,3$). La tollerabilità, end-point secondario dello studio, è stata ottima, con rari effetti indesiderati giudicati come non correlabili al trattamento.

Nonostante i limiti intrinseci dovuti al disegno sperimentale *open-label*, **i risultati di questi trial mostrano un concreto trend d'efficacia dell'estratto di *R. rosea* WS®1375 nel controllo dei sintomi correlati allo stress cronico**; essi sono coerenti con quelli di altri RCT svolti in doppio cieco con placebo, utilizzando l'estratto sostanzialmente equivalente SHR-5 che, alla dose di 576 mg/die, ha ridotto i sintomi di fatica, migliorato la prestazione cognitiva e abbassato le concentrazioni di cortisolo salivare al risveglio in soggetti con diagnosi di fatica stress-correlata⁸; in somministrazione acuta (370 o 555 mg) ha limitato la fatica mentale in un gruppo di cadetti selezionati presso l'accademia dell'esercito russo⁹; ha contrastato la fatica fisica e mentale durante il turno di notte in un gruppo di giovani medici (170 mg/die per 2 settimane) durante uno studio in doppio cieco con *cross-over* e *wash-out* di 2 settimane¹⁰.

Bibliografia

- 1 Czeisler MÉ, Lane RI, Petrosky E, et al. Mental health, substance use, and suicidal ideation during the COVID-19 pandemic – United States, June 24-30, 2020. *MMWR* 2020;69:1049-1057.
- 2 Greenberg N, Weston D, Hall C, et al. Mental health of staff working in intensive care during Covid-19. *Occup Med (Lond)* 2021;71:62-67.
- 3 Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD, et al. Post-traumatic Stress Disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:567-569. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0109>
- 4 Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhanissyan A, et al. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights* 2007;2:39-54.
- 5 Edwards D, Heufelder A, Zimmermann A. Therapeutic effects and safety of Rhodiola rosea Extract WS® 1375 in subjects with life-stress symptoms – results of an open-label study. *Phytoter Res* 2012;26:1220-1225.
- 6 Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burn-out symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:889-898.
- 7 Lekomtseva Y, Zhukova I, Wacker A. Rhodiola rosea in subjects with prolonged or chronic fatigue symptoms: results of an open-label clinical trial. *Complement Med Res* 2017;24:46-52.
- 8 Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardized extract SHR-5 of the roots of Rhodiola rosea in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med* 2009;75:105-112.
- 9 Shevtsov VA, Zhulus BI, Shervarly VI, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine* 2003;10:95-105.
- 10 Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, et al. Rhodiola rosea in stress-induced fatigue – a double-blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* 2000;7:365-371.