

# VRAŽJI KREMPELJ – KAKO DOBRO GA POZNAMO?

## DEVIL'S CLAW – HOW WELL DO WE KNOW IT?

AVTOR / AUTHOR:

Naja Bedek

Nina Marovič

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,  
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: naja.bedek@gmail.com

## 1 UVOD – ZGODOVINA

Ljudstva na jugu Afrike so že pred stoletji odkrila, da ima rastlina, ki jo danes poznamo pod imenom »vražji krempelej«, veliko zdravilnih lastnosti. Predvsem ljudstva San in Khoi (Bušmani in Hotentoti) še danes uporabljajo rastlino za lajšanje menstrualnih krčev, sprožitev poroda, za izločanje posteljice po porodu, za zniževanje vročine, zdravljenje bolezni krvi, okužb urinarnega trakta, ran in opeklin (1). Poleg tega navajajo, da v manjših koncentracijah deluje kot antidiaroič, v večjih pa odvajalno. Današnja tradicionalna uporaba vražjega kremplja je kot diuretik in sedativ, za zdravljenje jetrnih in ledvičnih bolezni, pripomogel pa naj bi tudi k lajšanju degenerativnih bolezni mišično-skeletnega sistema (2). Kaj sploh je ta rastlina in koliko od naštetih indikacij je podprtih z znanstvenimi dokazi, opisuje ta članek.

### POVZETEK

Vražji krempelej (*Harpagophytum procumbens*) uporabljajo afriška ljudstva že od nekdaj za zdravljenje številnih bolezni. Kljub temu gre za sodobni stroki dokaj nepoznano rastlino. V članku je prikazan pregled potencialnih indikacij, ki izhajajo iz tradicionalne uporabe, ter znanstvenih dokazov zanje. Vražji krempelej ima potencial za zdravljenje osteoartritisa, prav tako bi lahko z njim vplivali na naš apetit, krvni tlak in na nivo glukoze v krvi. Kliničnih raziskav je trenutno še malo, a so podatki le-teh obetavni. Potrebne so še dodatne, bolj načrtovane raziskave za odkritje novih in potrditev že obstoječih indikacij.

### KLJUČNE BESEDE:

Vražji krempelej, *Harpagophytum procumbens*, harpagozid

### POVZETEK

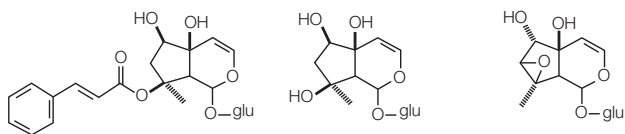
Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*) has been used in Africa for centuries to treat various diseases. The plant is not widely known, though it has important therapeutic potential. This article presents an overview of potential uses based on the traditional use, and scientific-based use. Devil's claw may be suitable for treating osteoarthritis, hypertension or diabetes, and for modifying appetite. So far, only a few clinical studies have been done, however, the results are promising. To conclude, additional better structured studies are needed in order to find new and confirm existing indications.

### KLJUČNE BESEDE:

Devil's Claw, *Harpagophytum procumbens*, harpagoside

Vražji krempelej (*Harpagophytum procumbens*) je trajnica, ki spada v družino sezamovk (Pedaliaceae). Značilna je za južni del Afrike, predvsem za Namibijo, Bocvano, Južno Afriko, Angolo, Zambijo in Zimbabve. Zanimivo je, da raste tudi v suhem podnebjju puščave Kalahari (2). Najpomembnejši izvoznik te rastline je Namibija. Cvetovi, ki poganjajo iz dela med listom in stblom, so rdečevijoličaste ali vijoličaste barve. Plod ima izrastke, ki spominjajo na kaveljčke. Ti pripomorejo k razširjanju semen s pomočjo živali, hkrati pa lahko kaveljčki poškodujejo parklje živine. Če se rana okuži, lahko žival zaradi tega pogine. Od tod ime vražji krempelej (3).





Slika 1: Iridoidni glikozidi v vražjem kremplju – od leve proti desni harpagozid, harpagid in prokumbid (4).

Figure 1: Iridoid glycosides – from left to right harpagoside, harpagide and prokumbide (4).

S terapevtskega vidika je najpomembnejši del rastline korenina. Kljub temu da uporabljamo samo sekundarne korenine, se pri nabiranju velikokrat uniči cela rastlina, zato bi se v prihodnosti lahko pojavil problem, da bo rastline primanjkovalo, saj je povpraševanje po njej čedalje večje. Zaradi tega raziskujejo, če je možno vražji krepelj gojiti tudi *in vitro* (1). Primarna korenina sega do dva metra v globino zemlje, od nje se razcepijo sekundarne korenine, ki so namenjene shranjevanju zaloga, predvsem vode. To omogoči rastlini, da preživi tudi skozi obdobja suše. V korenini so s farmakološkega vidika zanimivi predvsem iridoidni glikozidi, in sicer harpagozid, harpagid in prokumbid (slika 1). Rastlina vsebuje tudi sladkorje (predvsem tetrasaharid stahiozo), triterpenoide (oleanolno in ursolno kislino), fitosterole ( $\beta$ -sitosterol), aromatske kisline (kavno, cimetno in klorogensko kislino) in flavonoide (luteolin, kemferol) (2). Pri delovanju je precej verjetno, da prihaja do sinergizma, saj so izolirane učinkovine precej manj učinkovite kot celoten izvleček. To so opazili že v več neodvisnih študijah (1).

Potrebna je ustrezna kontrola izvlečkov, saj je v izvleček lahko dodana vražjemu kremplju sorodna rastlina *Harpagophytum zeyheri*. Ni podatkov, da bi bila ta rastlina škodljiva, težava je le v tem, da vsebuje manj farmakološko aktivnih snovi kot vražji krepelj in posledično vpliva na učinkovitost neustrezno kontroliranih izvlečkov korenine vražjega kremplja. Trenutno za določanje kakovosti izvlečkov kot označevalec uporabljamo harpagozid. Monografija Evropske farmakopeje določa, da mora biti vsebnost harpagozida vsaj 1,2 % (1, 5).

## 2 LABORATORIJSKE IN KLINIČNE RAZISKAVE

### 2.1 PROTIVNETNO DELOVANJE

Izvečke vražjega kremplja so preizkušali za protivnetne in analgetične učinke v različnih modelih *in vitro* ter *in vivo*.

Rezultati kljub manjšim odstopanjem kažejo, da tako vodni kot alkoholni izvlečki vražjega kremplja izkazujejo protivnetne in analgetične učinke (6). Raziskave *in vitro*, izvedene z namenom določitve mehanizma delovanja na molekularni in celični ravni, so pokazale, da izvlečki vražjega kremplja zavirajo dejavnik tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), ki je pomembna tarča pri zdravljenju kroničnega vnetja. Z vidika protivnetnega delovanja je pomembna tudi ugotovitev, da imajo izvlečki zaviralne učinke na biosintezo tromboksana, ki je eden izmed mediatorjev vnetja (6-7).

Uporaba vodnega izvlečka vražjega kremplja na modelu artritisa, inducirane s formaldehidom, se je izkazala za enako učinkovito kot v primeru fenilbutazona (nesteroide protivnetna in protirevmatična učinkovina). Pri uporabi samega harpagozida ni prišlo do učinka. Nobenih učinkov niso opazili tudi z uporabo modela *Mycobacterium tuberculosis* v študiji Whitehousea in sodelavcev (1983) niti v študiji McLeoda in sodelavcev (1979) (6, 8-9).

Klinične raziskave dokazujejo učinkovitost vražjega kremplja pri zdravljenju osteoartritisa. Osteoarthritis je kronična bolezen sklepov, ki povzroča bolečine in okorelost (10). Vodni izvlečki vražjega kremplja so se izkazali za učinkovitejši v primerjavi s placebom. V eni izmed kliničnih raziskav je sodelovalo 89 bolnikov z osteoartritisom. 44 bolnikov je prejelo placebo, 45 bolnikov pa 2 g vodnega izvlečka vražjega kremplja (60 mg harpagozida) dnevno. Po osmih tednih je testna skupina poročala o pomembnejšem zmanjšanju občutka bolečine ter izboljšanju gibljivosti v primerjavi s kontrolno skupino. Izvedli so še eno večjo raziskavo z 250 bolniki, a ta ni imela kontrolne skupine (2). Omeniti velja, da pri vrednotenju rezultatov kliničnih raziskav raziskovalci opozarjajo na problematiko neustrezne metodologije, npr. prekratko testno obdobje v nekaterih raziskavah in odsotnost randomizacije (6).

### 2.2 ANOREKSIGENO DELOVANJE

Vražji krepelj raziskujejo tudi zaradi potencialnih anoreksigenih učinkov. To je v nasprotju z nekaterimi viri, ki navajajo, da vražji krepelj poveča apetit, saj vsebuje grenčine. Te naj bi stimulirale prebavni trakt. Študij delovanja vražjega kremplja na prebavni trakt je zelo malo, zato je na tem področju še veliko neznanega (11).

Izveček posušene korenine vražjega kremplja vpliva na modulacijo receptorja GHS-R1a (*growth hormone secretagogue receptor*). Ta receptor je pomemben predvsem



zaradi svoje aktivacije z grelinom, ki deluje oreksigeno in poveča apetit. Nepravilna signalizacija v tej poti regulacije lahko vodi do povišane telesne mase. V raziskavi *in vitro* so raziskovali zmožnost izvlečka korenine vražjega krepplja za modulacijo receptorja GHS-R1a, v raziskavi *in vivo* na miših pa vpliv izvlečka na vnos hrane. Ugotovili so, da izvleček *in vitro* poveča prehod kalcija v notranjost celice in s tem uspešno modulira receptor GHS-R1a. Ne deluje kot polni agonist, saj ne pride do internalizacije receptorja v endosome. Ker učinkovine iz vražjega krepplja vstopajo v interakcije z receptorjem, ta receptor ni na voljo za interakcijo z grelinom. S tem lahko pojasnimo opaženi anoreksigeni učinek vražjega krepplja. Možno je tudi, da učinkovine delujejo še na druge receptorje, ki so vpleteni v uravnavanje prebave (11). V raziskavi *in vivo* na miših so opazili klinično pomembno zmanjšanje vnosa hrane po intraperitonealni aplikaciji izvlečka korenine vražjega krepplja (11). Preverili so tudi delovanje samega harpagozida na receptor GHS-R1a in ugotovili, da ne pride do povečanega pritoka kalcija v notranjost celice. Sklepamo lahko, da harpagozid ni modulator receptorja GHS-R1a. Potrebno bi bilo narediti še dodatne raziskave, da bi ugotovili, katera spojina je odgovorna za anoreksigeno delovanje (11).

## 2.3 OREKSIGENO DELOVANJE

Tradicionalna uporaba vražjega krepplja temelji na vsebnosti grenčin, ki stimulirajo izločanje želodčnih sokov in s tem povečajo apetit ter izboljšajo prebavo. Kot grenčine delujejo iridoidni glikozidi (harpagozid, harpagid in prokumbid). Rastlinska droga in njen izvleček sta kontraindicirana pri ljudeh, ki imajo občutljiv želodec ali razjede na želodcu ter dvanajstniku (1).

## 2.4 ANALGETIČNO DELOVANJE

V raziskavi iz leta 2004 (12) so ugotovili, da izvleček vražjega krepplja blaži nociceptivne dražljaje, če so ti inducirani s toploto (vroča plošča) ali kemično (ocetna kislina). Raziskavi Ahmeda in sodelavcev ter Uchide in sodelavcev sta poročali o protibolečinskih učinkih vodnega izvlečka vražjega krepplja pri formalinskem testu na miših. Formalinski test je test za ugotavljanje učinkovitosti blagih analgetikov. O analgetičnem delovanju sklepamo glede na čas, ki ga miška potrebuje, da preneha gristi oziroma lizati tačko po tem, ko vanjo injiciramo raztopino formalina. Ugotovili so, da se aktivne spojine v izvlečku vražjega krepplja najbrž vpletajo v opioidni sistem in s tem blažijo bolečino. Anal-

getični učinek je bil primerljiv z učinkom acetilsalicilne kisline, prednost uporabe izvlečka pa je, da ne poškoduje sluznice želodca in dvanajstnika (1, 12-14).

## 2.5 ANTIOKSIDATIVNO DELOVANJE

Raziskave so pokazale, da ima vodni izvleček vražjega krepplja antioksidativno delovanje tako *in vitro* kot *in vivo*. Po dvotedenskem intraperitonealnem injiciranju so v možganih podgan opazili povečano aktivnost superoksid-dismutaze, katalaze in glutation-peroksidaze, ki so pomembni encimi za preprečevanje oksidativnega stresa. Preverili so tudi antioksidativno delovanje harpagozida in ugotovili, da ne prispeva veliko k antioksidativni aktivnosti. Zanj so najbrž zaslužni flavonoidi. Raziskovalci domnevajo, da so antioksidativne lastnosti izvlečka delno odgovorne tudi za protivnetno delovanje (1, 15).

## 2.6 HIPOGLIKEMIČNO DELOVANJE

V nekaterih delih Afrike vražji krepelj uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Raziskava (12) je preverjala antidiabetično delovanje vražjega krepplja in prišla do ugotovitve, da vodni izvleček zniža serumsko raven glukoze v podganah z diabetesom in zdravih podganah (1, 12).

## 2.7 PROTIMIKROBNO DELOVANJE

Raziskavi (16) in (17) poročata, da suhi izvleček vražjega krepplja zavre rast nekaterih mikroorganizmov, npr. bakterij *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis* in glive *Candida krusei*. Ugotovili so tudi, da sam harpagozid ne deluje protimikrobno in da v izvlečku najbrž pride do sinergije (1, 16-17).

## 2.8 ANTIMALARIČNO DELOVANJE

V raziskavi (18) so proučevali učinkovitost posameznih spojin, izoliranih iz korenine vražjega krepplja, proti parazitu *Plasmodium falciparum*, ki povzroča malarijo. Ugotovili so, da imajo izolirane spojine dobro antimalarično delovanje *in vitro* tako na plazmodije, ki so odporni na antimalarik klorokin, in tiste, ki nanj niso odporni. Izolirani spojini sta bili diterpena abietan in totaran (1, 18).

## 2.9 PROTITUMORNO DELOVANJE

V raziskavi (19) so ugotovili, da metanolni izvleček korenine vražjega krepplja deluje protitumorno, in sicer

inhibira izražanje encima ciklooksigenaze COX-2 v koži miši. COX-2 je encim, ki je med drugimi odgovoren tudi za vnetne procese, ti pa so povezani s karcinogenezo (1, 19).

## 2.10 DELOVANJE NA SRČNO-ŽILNI SISTEM

Metanolni izvleček korenine vražjega krepplja je v raziskavi (20) znižal krvni tlak in srčno frekvenco v podganah, vendar šele pri zelo velikih odmerkih (približno 400 mg/kg telesne mase). Poleg tega je deloval zaščitno pri podganah in zajcih, ki so jim povzročili aritmijo z akonitinom, kalcijevim kloridom in adrenalinom. Odkrili so tudi, da je možno, da izvleček korenine vražjega krepplja podaljša interval QT in povzroči srčne aritmije. Zato svetujejo, da je treba paciente, ki imajo težave s srcem, opozoriti na tovrstne možne neželene učinke (1, 20).

## 2.11 DELOVANJE NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Mahomed in sodelavci (21) so odkrili, da vodni izvleček korenine vražjega krepplja v živalskih modelih deluje kot inhibitor acetilolin-esteraze in kot antikonvulziv. V primerjavi z referenčnimi antikonvulzivi je izvleček enako učinkovito zakasnil ali preprečil s pentilentetrazolom sprožene napade. Deloval naj bi preko gabanergičnega sistema, in sicer tako, da poveča aktivnost živčnega prenašalca GABA. Mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Zanimivo je, da so že afriška ljudstva to rastlino uporabljala za zdravljenje epilepsije pri otrocih (1, 21).

## 2.12 UTEROTONIČNO DELOVANJE

V raziskavi na podganah so Mahomed in sodelavci ugotovili, da izvleček korenine vražjega krepplja sproži močne kontrakcije mišic maternice podgan. Na celice maternice deluje spazmogeno in uterotonično. Te ugotovitve podpirajo tradicionalno uporabo vražjega krepplja za sprožitev poroda ter za izločanje posteljice po porodu. Poudariti moramo, da je uporaba korenine ali izvlečkov vražjega krepplja med nosečnostjo kontraindicirana, saj ima oksitocinu podobno delovanje in lahko sproži splav. Točnega mehanizma delovanja še niso pojasnili. Predpostavljajo, da so za to delovanje pomembni predvsem iridoidni glikozidi, torej harpagozid, harpagid in prokumbid (1, 22-23).

# 3 VARNOST

Raziskave na živalih nakazujejo, da imajo pripravki iz vražjega krepplja nizko toksičnost. LD<sub>50</sub> vodnega, metanolnega in butanolnega izvlečka za peroralno uporabo je vsaj 4,6 g/kg, za intravensko aplikacijo pa 1,0 g/kg. Manjkajo še raziskave o drugih toksikoloških podatkih, npr. o kronični toksičnosti, reproduktivni toksičnosti, karcinogenem potencialu, mutagenosti ter genotoksičnosti, predvsem na ljudeh (1). Prav tako ni znano veliko o neželenih učinkih uporabe. Na Poljskem se je pojavil primer pacienta, pri katerem je zaradi uživanja izvlečka korenin vražjega krepplja prišlo do obstrukcije gastrointestinalnega trakta. Potrebno mu je bilo odstraniti bezoar iz tankega črevesa (24). V drugi raziskavi (25) je eden od prostovoljcev želel odstopiti od raziskave, kot razlog pa je navedel glavobol, zvonjenje v ušesih, izgubo apetita in izgubo okusa. Vse te simptome je povezoval z jemanjem tablet, narejenih iz vodnega izvlečka korenin vražjega krepplja (25). V Braziliji se je pojavil primer pacientke, pri kateri je prišlo do nepravilne sekrecije antidiuretičnega hormona, ki naj bi jo sprožil izvleček korenin vražjega krepplja (26). V Italiji so poročali o primeru ženske, ki je dva tedna jemala po dve tableti izvlečka korenin vražjega krepplja na dan (250 mg izvlečka na tableto), kar je privedlo do sistemske hipertenzije. Pred uživanjem nikoli ni imela težav s hipertenzijo, po prenehanju jemanja izvlečka vražjega krepplja pa se je krvni tlak znižal na normalne vrednosti (27).

# 4 SKLEP

Iz razpoložljivih kliničnih podatkov je mogoče zaključiti, da je zdravljenje z vražjim kreppljem dobro sprejeto s strani pacientov in klinično učinkovito. Poudariti je potrebno, da je veliko raziskav pokazalo, da je izvleček bolj učinkovit kot posamezne izolirane učinkovine. Največji potencial izvlečkov vražjega krepplja je za zdravljenje osteoartritisa, na tem področju je narejenih tudi največ kliničnih raziskav. Klinični podatki so zelo obetavni, vendar so na žalost rezultati številnih raziskav vprašljivi zaradi metodoloških pomanjkljivosti (kot je na primer pomanjkanje randomizacije ali premajhen vzorec). Potrebne so torej še dodatne raziskave

za določitev mehanizma delovanja in dobro načrtovane klinične raziskave za potrditev v članku omenjenih indikacij. Prav tako manjkajo podatki o varnosti, kar je ključno za nadaljnjo uporabo rastline.

## 5 LITERATURA

- Mncwangi N, Weiyang C, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N. Devil's claw—a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol*. 2012 Aug;143(3):755-71.
- Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Alternative Medicine Review*. 2008;13(3):248-52.
- Kreft S, Kočever Glavač N. *Sodobna fitoterapija*. 2nd ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2013. 239 p.
- Digitális Tankönyvtár. *Pharmacognosy 2* [Internet]. Pécs: Pharmacognosy 2; 2014 [cited: 2018 May 27]. Available from: [https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016\\_08\\_pharmacognosy\\_2/ch03.html](https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016_08_pharmacognosy_2/ch03.html)
- Georgiev MI, Ivanovska N, Alpieva K, Dimitrova P, Verpoorte R. Harpagoside: from Kalahari desert to pharmacy shelf. *Phytochemistry*. 2013 Aug;92(1):8-15.
- McGregor, G., Fiebich, B., Wartenberg, A. et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): An Anti-Inflammatory Herb with Therapeutic Potential. *Phytochem Rev*. 2005 Jan;4(1):47-53.
- Reimold AM. TNFalpha as therapeutic target: new drugs, more applications. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2002 Dec;1(4):377-92.
- McLeod DW, Revell P, Robinson BV. Investigations of *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) in treatment of experimental inflammation and arthritis in threat [proceedings]. *Br. J. Pharmacol*. 1979 May;66(1):140-41.
- Whitehouse LW, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. *Can. Med. Assoc. J*. 1983 Aug;129(3):249-51.
- 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):981-83.
- Torres-Fuentes C, Theeuwes WF, McMullen MK, McMullen AK, Dinan TG, Cryan JF, et al. Devil's claw to suppress appetite—ghrelin receptor modulation potential of a *Harpagophytum procumbens* root extract. *PLoS ONE*. 2014 July;9(7):103-18.
- Mahomed IM, Ojewole JA. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phyther Res*. 2004 Dec;18(12):982-89.
- Ahmed MI, Affi MI, Younos IH. *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw): a possible natural anti-inflammatory agent (an experimental study). *IJPT*. 2005 Jun;4(1):54-63.
- Uchida S, Hirai K, Hatanaka J, Hanato J, Umegaki K, Yamada S. Antinociceptive effects of St. John's wort, *Harpagophytum procumbens* extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull*. 2008 Feb;31(2):240-5.
- Frum Y, Viljoen AM. In vitro 5-lipoxygenase and anti-oxidant activities of South African medicinal plants commonly used topically for skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006 Aug;19(6):329-35.
- Weckesser S, Engel K, Simon-Haarhaus B, Wittmer A, Pelz K, Schempp CM. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. *Phytomedicine*. 2007 Aug;14(7-8):508-16.
- Bermejo P, Abad MJ, Diaz AM, Fernandez L, De Santos J, Sanchez S et al. Antiviral activity of seven iridoids, three saikosaponins and one phenylpropanoid glycoside extracted from *Bupleurum rigidum* and *Acrophularia scorodonia*. *Planta Med*. 2002 Feb;68(2):106-10.
- Clarkson C, Campbell WE, Smith P. In vitro antiplasmodial activity of abietane and totarane diterpenes isolated from *Harpagophytum procumbens* (devil's claw). *Planta Med*. 2003 Aug;69(8):720-4.
- Kundu JK, Mossanda KS, Na HK, Surh YJ. Inhibitory effects of the extracts of *Sutherlandia frutescens* (L.) R. Br. and *Harpagophytum procumbens* DC. on phorbol ester-induced COX-2 expression in mouse skin: AP-1 and CREB as potential upstream targets. *Cancer Lett*. 2005 Jan;218(1):21-31.
- Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F et al. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol*. 1984 Aug;11(3):259-74.
- Mahomed IM, Ojewole JA. Anticonvulsant activity of *Harpagophytum procumbens* DC [Pedaliaceae] secondary root aqueous extract in mice. *Brain Res Bull*. 2006 Mar;69(1):57-62.
- Weiss R. *Herbal Medicine*. Beaconsfield, UK: Beaconsfield Publishers Ltd.; 1988.
- 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):231-39.
- Lubecka A, Szmaja J. A rare cause of gastrointestinal obstruction. *Drug poisoning as a surgical disorder?*. *Pol Przegl Chir*. 2018 Feb;90(1):55-8.
- Grahame R, Robinson BV. Devil's claw (*Harpagophytum procumbens*): pharmacological and clinical studies. *Ann Rheum Dis*. 1981 Dec;40(6):632.
- Carvalho RR, Donadel CD, Cortez AF, Valviesse VR, Vianna PF, Correa BB. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by the phytotherapy *Harpagophytum procumbens*: case report. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):79-81.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Systemic hypertension induced by *Harpagophytum procumbens* (devil's claw): A case report. *J Clin Hypertens*. 2015 Nov;17(11):908-10.

