

## Flores de *Arnica montana*: interés terapéutico

María Emilia Carretero<sup>1</sup>, Teresa Ortega<sup>2</sup>

El género *Arnica*, perteneciente a la familia *Asteraceae* o *Compositae* comprende unas 30 especies de las cuales *A. montana* ha sido la más utilizada y estudiada desde hace varios siglos.

La especie oficial, “*Arnicae flos*”, viene definida en la Real Farmacopea Española: “Capítulos desecados, enteros o parcialmente fragmentados, de *Arnica montana* L.” Debe contener como mínimo 0,40 por ciento *m/m* de lactonas sesquiterpénicas totales, expresado como tiglato de helenalina (en relación a la droga desecada).



También es oficial la tintura incluida en la Farmacopea Europea: “tintura producida a partir de flores de árnica”, con un contenido mínimo de 0,04% de lactonas sesquiterpénicas expresado como tiglato de dihidrohelenalina. Se prepara usando 10 partes de etanol (60-70% V/V) por una parte de droga. Es un líquido de color pardo amarillento.

Se ha sugerido el empleo de otra especie, *Arnica chamissonis* Less. subsp. *foliosa* (Nutt.) Maguire, especie americana bastante próxima a *A. montana* como sustituto de la misma; de hecho la Comisión E alemana en su monografía de árnica incluye las dos indistintamente, pero por el momento la EMA no la considera como especie oficial.

Conocida con los nombres vulgares de árnica, arnicón, tabaco de montaña, etc., es una planta de origen europeo, encontrándose en zonas montañosas subalpinas en toda Europa central, septentrional y oriental hasta Siberia. Se localiza por ejemplo en los Pirineos, Alpes o los Balcanes,

además de en los países Escandinavos. Desde Europa se extendió a Asia y América del Norte. En la actualidad, según diversos expertos, debido a la contaminación de zonas montañosas europeas y a su recolección silvestre incontrolada, es una especie en peligro de extinción en diversos países y por ello protegida.

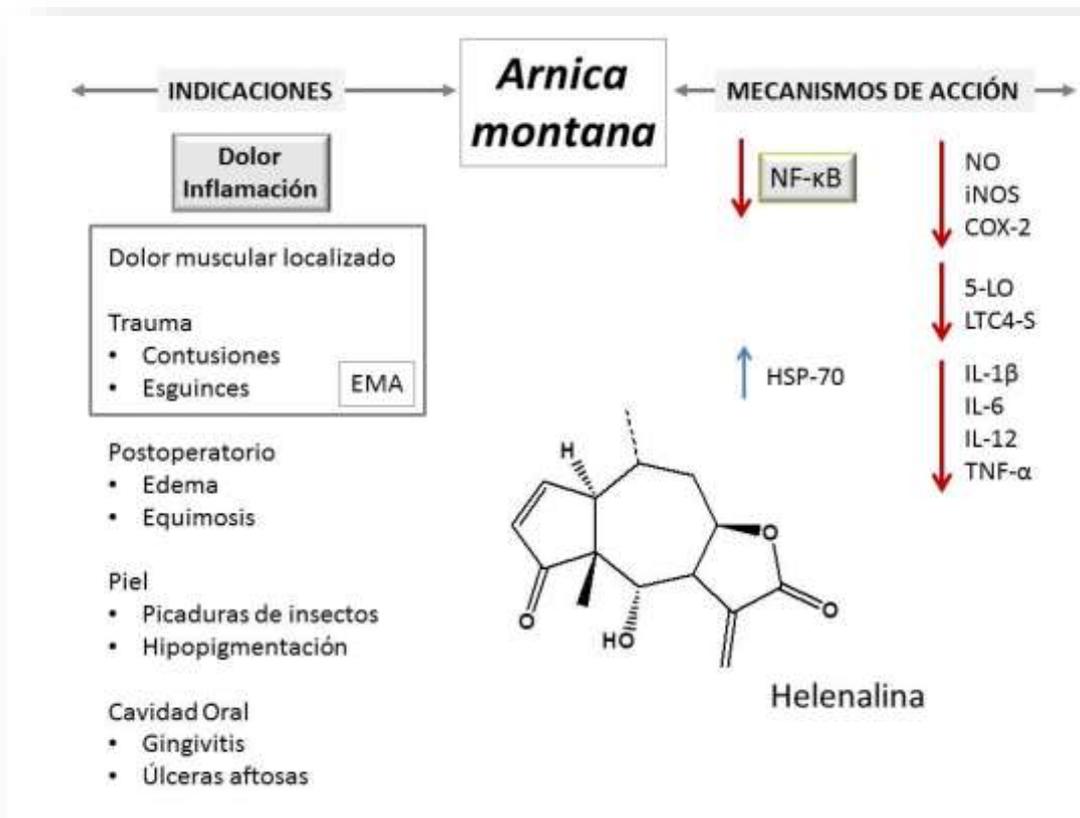
Árnica es una especie herbácea vivaz, con tallos erectos de hasta 60 cm de altura. Sus hojas basales, enteras, se agrupan en forma de roseta; las hojas caulinares, escasas, uno o dos pares de hojas pequeñas, son opuestas. Los capítulos florales, solitarios, son de color amarillo anaranjado, abiertos pueden alcanzar hasta 6-8 cm de diámetro aunque generalmente son mas pequeños. Van situados sobre un pedúnculo de 2-3 cm y están rodeados por un involucre de una o dos filas de brácteas lanceoladas y alargadas. Las flores liguladas de unos 20-30 mm están situadas en la periferia y son tridentadas. Las

<sup>1</sup> Profesora Emérita Complutense. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

<sup>2</sup> Profesora Titular. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

flores tubulares en el centro son algo menores, unos 15 mm. Los frutos son aquenios fusiformes de color pardo coronados por un vilano. La planta, según indica la farmacopea, tienen un olor aromático, característico.

Las flores de árnica contienen lactonas sesquiterpénicas tipo guayanólidos 80,2-0,8%), especialmente helenalina y 11-alfa,13-dihidrohelenalina, y sus ésteres con ácidos de bajo peso molecular como el ácido tíglico, acético, etc. Contienen además diterpenos, triterpenos, flavonoides (flavonoles y derivados), ácidos fenólicos (ácido cafeico y derivados), cumarinas, carotenoides (responsables del color de las flores), aceite esencial (con ácidos grasos, hidrocarburos terpénicos, timol y derivados) y alcaloides pirrolizidínicos. *A. chamissonis* tiene una composición semejante si bien, las lactonas sesquiterpénicas se encuentran en proporción algo mayor y algunas son diferentes. También los flavonoides son ligeramente distintos.



En medicina tradicional se han utilizado las flores de árnica como vulnerario o cicatrizante, en hematomas, contusiones, etc., tanto en humanos como en veterinaria. Ya a principios del siglo XVII se le atribuía el poder de cicatrizar las heridas. Se empleó en ocasiones como emenagogo y abortivo. Además de las flores, popularmente se han usado las raíces y las hojas de la planta. Mediante estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* se ha comprobado su actividad antimicrobiana, analgésica y antiinflamatoria, estimulante respiratoria y uterina. Diversos preparados a base de árnica se emplean por vía tópica en el tratamiento de hematomas, esguinces, contusiones, enfermedades reumáticas y en casos de inflamación superficial de la piel.

Ensayos *in vitro* permiten demostrar la actividad antiinflamatoria así como los posibles mecanismos de acción. La mayor parte de estos ensayos no se han realizado con extractos o preparados de la droga, sino con principios activos aislados. Algunos extractos y las

lactonas sesquiterpénicas inhiben la síntesis de PGs, inhiben igualmente la activación del factor NF- $\kappa$ B en diferentes células y la activación del factor de transcripción NF-AT. Un extracto metanólico de árnica ha demostrado también reducir significativamente los niveles de iNOS y de COX-2 en macrófagos murinos J774; así mismo reduce el factor TNF-alfa.

Se ha estudiado también *in vitro* e *in vivo* (células dendríticas y un modelo de hipersensibilidad en ratón) el doble papel de las lactonas sesquiterpénicas con efecto antiinflamatorio pero con capacidad de inducir alergia de contacto. Tanto la tintura como las lactonas inhiben la activación de NF- $\kappa$ B y la producción de IL-12 en células dendríticas en concentraciones elevadas, pero presentan efectos inmunoestimulantes en pequeñas concentraciones. Al efecto antiinflamatorio de la droga posiblemente contribuyen otros componentes como los flavonoides o los ácidos fenólicos.

Entre otras posibles aplicaciones de los extractos de árnica, algunas experimentaciones recientes apuntan hacia su posible empleo como sustancia hipopigmentante en preparados cosméticos, ya que se ha comprobado la eficacia y ausencia de citotoxicidad de algunos de sus sesquiterpenos, por ejemplo helenalina 2-metilbutirato, para inducir la expresión de proteínas de choque térmico (HSP70), reducir la expresión y actividad de tirosinasa y la producción de melanina. Esa capacidad para inducir la expresión de HSP70 podría estar en cierta forma relacionada con la actividad antiinflamatoria de los componentes de árnica por cuanto esta chaperona molecular, además de ejercer un efecto citoprotector, inhibe el factor NF- $\kappa$ B.

Por otra parte, un extracto de árnica rico en fenoles ha demostrado *in vitro* poseer actividad antiagregante plaquetaria tanto en sangre entera como en plasma rico en plaquetas, así como actividad antioxidante, y ausencia de citotoxicidad sobre plaquetas. Se ha comprobado además que un extracto metanólico de flores de árnica posee actividad antibacteriana sobre bacterias periodontales, ello justificaría su efecto profiláctico en infecciones de la cavidad bucal.

Los ensayos *in vivo* han demostrado igualmente la actividad antiinflamatoria del árnica, especialmente de la helenalina. Entre estos ensayos se pueden citar los encaminados a estudiar su actividad en artritis reumatoide. La administración oral de un extracto metanólico de árnica consiguió reducir los signos clínicos y mejorar el estatus histológico y radiológico de las articulaciones en las extremidades posteriores de ratas con artritis inducida por colágeno tipo II. En este modelo experimental, los animales se inmunizan con colágeno heterólogo tipo II provocándoles una respuesta inmunitaria al colágeno dependiente de células T CD4<sup>+</sup>. La respuesta inmune se manifiesta en forma de lesiones similares a las que ocurren en la artritis reumatoide humana (inflamación sinovial, formación de paño sinovial, erosión del cartílago y del hueso) que no responden a fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos. Se observó que en los animales tratados con el extracto de árnica disminuía la expresión de NO, TNF-alfa, interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y IL-12) y el título de anticuerpos anticolágeno tipo II, respecto a lo que ocurría en el grupo de animales no tratados. Esta disminución en la producción de mediadores de la inflamación contribuía además a normalizar el nivel de antioxidantes endógenos y a revertir el daño oxidativo originado en la articulación como consecuencia del proceso inflamatorio.

Se han llevado a cabo y publicado numerosos ensayos clínicos sobre los efectos de diversos preparados de árnica administrados por vía tópica (solo se comentarán algunos de ellos). En unos se comprueba su eficacia para reducir el dolor, la inflamación o el daño muscular. En otros, en aplicación postoperatoria, para prevenir y tratar equimosis y edemas secundarios a intervenciones de cirugía estética, aplicación de láser y otros.

Entre los primeros, se ha comprobado una mejoría en el rendimiento de varones sometidos a entrenamiento excéntrico que manifiestan dolor muscular de aparición tardía. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con veinte sujetos, a los que se aplicó nada más terminar el ejercicio y cada 4 horas durante el periodo de vigilia, un preparado de árnica sobre la piel del cuádriceps y gastrocnemio (gemelos). Los sujetos tratados con árnica manifestaron menor dolor, evaluado mediante la aplicación de escalas normalizadas (VAS) y valoración de la sensibilidad muscular. No se observaron efectos sobre el daño muscular o la inflamación.

En otro ensayo se evalúa la eficacia de un gel a base de tintura de árnica en la artrosis comparándolo con ibuprofeno. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, con 204 pacientes con artrosis de articulaciones interfalángicas de manos. Después de 21 días de tratamiento no se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la percepción del dolor, mejora funcional y los demás parámetros evaluados. Se detectaron 6 efectos adversos en el grupo ibuprofeno y 5 en el grupo árnica. Por tanto, los resultados no son mejores con el AINE que con el gel de árnica.

Entre los ensayos clínicos que valoran la eficacia del árnica sobre síntomas postoperatorios, algunos indican una mejoría mientras que otros no dan resultados concluyentes. Por ejemplo, se realizó un ensayo aleatorizado y controlado con 108 pacientes sometidos a rinoplastia. Los pacientes fueron distribuidos en tres grupos, en dos de ellos se aplicó un tratamiento tópico en crema con un preparado de árnica o de polisulfato de mucopolisacárido. El tercer grupo no recibió tratamiento, siendo utilizado como grupo control. Se evaluó la progresión del edema y desarrollo de equimosis periorbital a las 24 horas, 2, 5, 7 y 10 días tras la intervención. La equimosis fue significativamente menor en los grupos tratados frente al control, igualmente la regresión del edema fue significativamente más rápida en los grupos tratados, no existiendo diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Sin embargo, en un ensayo destinado a comprobar el efecto de un gel de árnica sobre la prevención o resolución de los hematomas consecuentes a un tratamiento con laser, no se observaron diferencias significativas entre el gel y el vehículo, si bien, tampoco se observaron efectos adversos. El trabajo no estaba mal diseñado pero el número de pacientes fue muy pequeño, solo 19 pacientes.

A pesar de que no todos los estudios muestran eficacia suficiente a favor de los preparados de árnica, en una encuesta realizada a cirujanos plásticos pertenecientes a la *American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery*, se evidenció que el 49% manifestaban emplearlos en el tratamiento postoperatorio para reducir el edema y la equimosis, tras confirmar su efectividad en su práctica clínica. El 93% recomendaban la elevación de la cabeza en la cama y el 75% la aplicación de hielo. Solo un 18% manifestaron emplear corticosteroides para reducir el edema.

Algunos de los ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los preparados de árnica en problemas de insuficiencia venosa crónica como varices. Aunque alguno de los estudios no es metodológicamente adecuado, los resultados parecen ser positivos.

También se han llevado a cabo ensayos clínicos con combinaciones de árnica con otros fármacos. Así por ejemplo, en 2011 se publicó un ensayo clínico en fase IV, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en paralelo, en el que intervinieron 570 pacientes con esguinces y torceduras agudas de tobillo, que fueron distribuidos en cuatro grupos a los que se administró, 4-5 veces al día durante 10 días, un spray de tintura de árnica más salicilato de hidroxietilo (preparado comercial), tintura de árnica, salicilato de hidroxietilo o placebo, respectivamente. Se observó una mayor eficacia de la combinación que de los

constituyentes por separado en el dolor y la inflamación, además de muy buena tolerabilidad del producto.

La helenalina se considera el principal principio activo del árnica. Es una lactona hidrofóbica que se obtiene a partir de flores de *A. montana* y de *A. chamissonis*, aunque se encuentra en otras Asteraceae y en otras plantas. Es un compuesto poco soluble en agua y con baja biodisponibilidad, por lo que se están realizando estudios de tecnología farmacéutica en orden a maximizar su eficacia. Se ha comprobado que posee actividad anticancerígena y antiinflamatoria. También helenalina y compuestos relacionados han mostrado actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivo y Gram negativo, antifúngica y antiparasitaria. El efecto antiinflamatorio de helenalina es superior al de la mayoría de las lactonas sesquiterpénicas, existiendo una clara relación estructura química-actividad. Este compuesto lleva el resto  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -lactona que es esencial y además un anillo de ciclopentenona.

La helenalina también podría ser considerada un nuevo agente inmunosupresor ya que se ha demostrado que suprime las funciones inmunes mediadas por células T CD4<sup>+</sup> activadas. Respecto a la actividad anticancerígena, se ha observado que helenalina tiene un efecto antiproliferativo en el que interviene varios mecanismos. Por una parte, inhibición de la telomerasa y de la actividad NF- $\kappa$ B, disminución de la síntesis de proteínas y ADN, e inducción de apoptosis. Esta última parece estar relacionada con la generación de especies reactivas de oxígeno.

Las flores de árnica están indicadas en uso tradicional en el tratamiento de contusiones, esguinces y dolor muscular localizado (EMA). ESCOP añade su empleo en el tratamiento de inflamaciones causadas por picaduras de insectos; en la sintomatología de afecciones reumáticas y también en casos de gingivitis y úlceras aftosas. La Comisión E alemana indicaba mas o menos los usos citados y además en hematomas, edemas debidos a fracturas, forunculosis y flebitis superficial. La OMS también dedicó una monografía a las flores de árnica figurando entre sus indicaciones como contrairritante tópico para tratar el dolor y la inflamación producido por lesiones y accidentes menores, incluyendo equimosis, hematomas y petequias.

Posología (ESCOPE): en forma de preparados solo para uso tópico como cremas, ungüentos, geles o compresas que contengan: tintura (5 al 25%), o extractos fluidos (5-25%), tintura diluida (1:3 a 1:10), extractos fluidos diluidos o una decocción de 2 g de flores desecadas en 100 ml de agua.

La EMA también aconseja preparados semisólidos a base de tintura (1:10 o 1:5, en etanol al 60-70% [V/V]) o extracto fluido de flor fresca (1:20, en etanol al 50%) aplicados tópicamente de 2 a 4 veces al día, o apósitos impregnados en tintura.

Por otra parte, la Comisión E alemana además de infusión y tintura, aconseja el empleo de una tintura diluida 10 veces para enjuagues bucales y un “aceite de árnica” preparado como un extracto de 1 parte droga en 5 partes de aceite aplicado como ungüento con un máximo del 15% de “aceite de árnica”.

La penetración en la piel de los preparados de árnica y de las lactonas sesquiterpénicas ha sido estudiada, observándose curiosamente una penetración unas 10 veces superior de las lactonas de los extractos que de dichos compuestos aislados

Para la EMA no se debe recomendar su empleo en menores de 12 años ni durante el embarazo por falta de datos específicos.

Las flores de árnica pueden originar reacciones de hipersensibilidad a la propia especie o a otras Compuestas, aunque el potencial poder alergénico de las lactonas sesquiterpénicas de árnica parece ser inferior al de otras especies de la misma familia. Su empleo durante tiempo prolongado, puede originar problemas como dermatitis, eczemas, etc. En personas sensibles se ha registrado algún caso de dermatitis de contacto. No deben utilizarse en heridas abiertas. Se desaconseja su administración vía oral ya que produce toxicidad cardíaca.

La ingestión oral de árnica puede causar taquiarritmia, dificultad respiratoria, hemorragia gastrointestinal, debilidad muscular o incluso la muerte. En este sentido, en el año 2014 se publicó una comunicación sobre la incidencia de palpitaciones y emesis de contenido acuoso en una mujer de 24 años, que había consumido una infusión elaborada con flores de plantas recolectadas en un área montañosa del sur de California, probablemente alguna especie del género árnica pues se descartó otra posible causa de esa alteración cardíaca. El electrocardiograma evidenció taquicardia sinusal sin ninguna otra alteración. La mujer refirió haber tomado la infusión para reducir el dolor tras una intervención de cesárea.

*A. montana* es muy utilizado en preparados homeopáticos, encontrándose en la bibliografía numerosos estudios sobre dichos preparados. Así mismo, diversos extractos de la planta forman parte de formulaciones cosméticas.

Existen otras plantas que reciben igualmente el nombre común de árnica. En ocasiones se trata de especies del mismo género como es el caso de la ya citada anteriormente árnica americana que corresponde a la especie vegetal *Arnica chamissonis* Less. Esta se encuentra incluida en diversas farmacopeas. Su cultivo es fácil y además es ramificada, lo que hace que cada pie presente varios capítulos. También se emplean *A. fulgens*, *A. cordifolia* y *A. sororia*. En otros casos se denomina árnica a plantas de distintos géneros botánicos aunque de morfología similar pues pertenecen a la misma familia. Por ejemplo *Heterotheca inuloides* Cass (Asteraceae), conocida popularmente como árnica mejicana, es una planta cuyos capítulos florales y en ocasiones hojas y tallos son empleados en forma de infusión en la medicina tradicional para el tratamiento de afecciones dermatológicas, y como antiinflamatorio en caso de contusiones, procesos inflamatorios crónicos como las enfermedades reumáticas e incluso en el tratamiento de la diabetes y el cáncer. Entre sus componentes se han aislado sesquiterpenos del tipo cadineno, fitosteroles y flavonoides, demostrando sus actividades antiinflamatorias, antioxidantes y captadoras de radicales libres de oxígeno, antibacterianas y antiparasitarias. Los extractos metanólicos y acetónicos han mostrado actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares de cáncer.

Otra especie, también de la familia Asteraceae, que recibe igualmente la denominación de árnica, es *Solidago chilensis* Meyen, conocida como árnica brasileña. Diferentes ensayos experimentales indican su actividad antiinflamatoria. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo en voluntarios sanos, se observó que la aplicación tópica de un extracto de esta especie en forma de gel durante 21 días disminuía la percepción del dolor en los brazos.

En este sentido, en 2012, Obón y col. publicaron un trabajo etnofarmacológico sobre especies vegetales conocidas como “árnica” y utilizadas popularmente en la Península Ibérica y las islas Baleares para tratar inflamación, contusiones, heridas y hematomas. Entre sus interesantes conclusiones citan la existencia de 32 especies conocidas como “árnica” pertenecientes a 6 familias botánicas distintas.

## Bibliografía

- **Alonso D, Lazarus MC, Baumann L.** Effects of topical árnica gel on post-laser treatment bruises. *Dermatol Surg* 2002, **28**(8): 686-8.
- **Berges C, Fuchs D, Opelz G, et al.** Helenalin suppresses essential immune functions of activated CD4+ T cells by multiple mechanisms. *Mol Immunol* 2009, **46**(15): 2892-901.
- **Canders CP, Stanford SR, Chiem AT.** A dangerous cup of tea. *Wilderness Environ Med* 2014, **25**(1): 111-2.
- **da Silva AG, Machado ER, de Almeida LM, et al.** A clinical trial with brazilian arnica (*Solidago chilensis* Meyen) glycolic extract in the treatment of tendonitis of flexor and extensor tendons of wrist and hand. *Phytother Res* 2015, **29**(6): 864-9.
- **European Medicines Agency (EMA).** Community herbal monograph of *Arnica montana* L., flos. EMA/HMPC/198793/2012, 6 May 2014.
- **European Medicines Agency (EMA).** Assessment report on *Arnica montana* L., flos. EMA/HMPC/198794/2012, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 6 May 2014.
- **Ghasemali S, Nejati-Koshki K, Tafisiri E, et al.** Inhibitory effects of  $\beta$ -cyclodextrin-helenalin complexes on H-TERT gene expression in the T47D breast cancer cell line – results of real time quantitative PCR. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, **14**(11): 6949-53.
- **Ho D, Jagdeo J, Waldorf HA.** Is there a role for arnica and bromelain in prevention of post-procedure ecchymosis or edema? A systematic review of the literature. *Dermatol Surg* 2016, **42**(4): 445-63.
- **Iauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, et al.** Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res* 2003, **17**(6): 599-604.
- **Kucera M, Kolar P, Barna M, et al.** Arnica/Hydroxyethyl salicylate combination spray for ankle distortion: a four-arm randomised double-blind study. *Pain Res Treat* 2011, 2011:365625. doi: 10.1155/2011/365625.
- **Lass C, Vocanson M, Wagner S, et al.** Anti-inflammatory and immune-regulatory mechanism prevent contact hypersensitivity to *Arnica montana* L. *Exp Dermatol* 2008, **17**(10): 849-57.
- **Obón C, Rivera D, Verde A, et al.** Árnica: a multivariate analysis of the botany and ethnopharmacology of a medicinal plant complex in the Iberian Peninsula and the Balearic Islands. *J Ethnopharmacol* 2012, **144**(1): 44-56.
- **Pumpa KL, Fallon KE, Bensoussan A, Papalia S.** The effects of topical Arnica on performance, pain and muscle damage after intense eccentric exercise. *Eur J Sport Sci* 2014, **14**(3): 294-300.
- **Rodríguez-Chávez JL, Coballase-Urrutia E, Sicilia-Argumedo G, et al.** Toxicological evaluation of the natural products and some semisynthetic derivatives of *Heterothea inuloides* Cass (Asteraceae). *J Ethnopharmacol* 2015, **175**: 256-65.
- **Rywaniak J, Luzak B, Podsedek A, et al.** Comparison of cytotoxic and anti-platelet activities of polyphenolic extracts from *Arnica montana* flowers and *Juglans regia* husks. *Platelets* 2015, **26**(2): 168-76.
- **Salapovic H, Geier J, Reznicek G.** Quantification of sesquiterpene lactones in Asteraceae plant extracts: evaluation of their allergenic potential. *Sci Pharm* 2013, **81**(3): 807-18.
- **Shadfar S, Deal AM, Jarchow AM, et al.** Practice patterns in the perioperative treatment of patients undergoing septorhinoplasty: a survey of facial plastic surgeons. *JAMA Facial Plast Surg* 2014, **16**(2): 113-9.
- **Sharma S, Arif M, Nirala RK, et al.** Cumulative therapeutic effects of phytochemicals in *Arnica montana* flower extract alleviated collagen-induced arthritis: inhibition of both pro-inflammatory mediators and oxidative stress. *J Sci Food Agric* 2016, **96**(5): 1500-10.
- **Simsek G, Sari E, Kilic R, Bayar Muluk N.** Topical application of arnica and mucopolysaccharide polysulfate attenuates periorbital edema and ecchymosis in open rhinoplasty: a randomized controlled clinical study. *Plast Reconstr Surg* 2016, **137**(3): 530e-5e.
- **Staneva J, Denkova P, Todorova M, Evstatieva.** Quantitative analysis of sesquiterpene lactones in extract of *Arnica montana* L. by 1H NMR spectroscopy. *J Pharm Biomed Anal* 2011, **54**(1): 94-9.
- **Usui K, Ikeda T, Horibe Y, et al.** Identification of HSP70-inducing activity in *Arnica montana* extract and purification and characterization of HSP70-inducers. *J Dermatol Sci* 2015, **78**(1):67-75.
- **Verma N, Tripathi SK, Sahu D, et al.** Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Mol Cell Biochem* 2010, **336**(1-2): 127-35.
- **Vitalini S, Iriti M, Puricelli C, et al.** Traditional knowledge on medicinal and food plants used in Val San Giacomo (Sondrio, Italy)- an alpine ethnobotanical study. *J Ethnopharmacol* 2013, **145**(2): 517-29.
- **Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J.** Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. *Rheumatol Int* 2007, **27**(6): 585-91.