

Trattamento delle interazioni pompelmo-farmaci

(Alessandro Oteri, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università degli Studi di Messina)

Il pompelmo è il frutto che si ottiene dal Citrus paradisi.

Ricco di vitamina C, potassio e fibre dietetiche, anche grazie al suo basso apporto calorico, il frutto di pompelmo viene raccomandato dall'American Heart Association's "Healthy Heart Campaign" ⁽¹⁾.

La scoperta di numerose interazioni farmacologiche, particolarmente significative dal punto di vista clinico, ha indotto esitazione in numerosi operatori sanitari per quanto concerne l'utilizzo del succo di pompelmo quale integratore alimentare.

Un recente studio condotto da Stump e coll ⁽²⁾, partendo dal meccanismo con cui si manifestano le interazioni farmaci-succo di pompelmo, analizza le potenziali interazioni farmacologiche del pompelmo, gli effetti di tali interazioni e le eventuali terapie alternative.

Meccanismo dell'interazione

Le caratteristiche dei farmaci che interagiscono col succo di pompelmo sono ben definite. La principale tra queste caratteristiche è il metabolismo da parte del sistema del citocromo P450 3A4 intestinale (CYP3A4). I livelli intestinali di CYP3A4 possono essere ridotti del 47% entro un paio d'ore dall'assunzione di pompelmo ⁽³⁾. Uno studio ha evidenziato che l'interazione del succo di pompelmo con il CYP3A4 può persistere per più di 72 ore; sarebbe quindi opportuno evitare di ingerire prodotti a base di pompelmo almeno 72 ore prima dell'assunzione di un farmaco col quale tali prodotti possono interagire.

Un altro studio ha riportato che il consumo di un quantitativo di succo di pompelmo pari a circa 250 g può inibire il CYP3A4 intestinale per un periodo di tempo compreso tra 24 e 72 ore. L'assunzione del farmaco in tempi diversi da quelli in cui viene consumato il pompelmo non sembra una soluzione plausibile ^(4,5).

C'è inoltre da considerare che per via del polimorfismo genetico, ci può essere una notevole variabilità per quanto concerne i livelli intestinali di CYP3A4 tra i vari individui; di conseguenza risulta difficile riuscire a predire, da un paziente ad un altro, un'interazione farmacologica che coinvolga il succo di pompelmo ^(6,7).

Quale sia il composto (o i composti) del pompelmo, capace di inibire il CYP3A4 intestinale non è stato ancora chiarito. È stato anche osservato che il pompelmo è in grado di ridurre l'assorbimento intestinale dei farmaci ⁽⁶⁾.

Visto che l'inibizione del citocromo P450 avviene a livello intestinale, le interazioni farmaci-succo di pompelmo si manifestano unicamente con formulazioni orali. Studi effettuati su farmaci metabolizzati dal CYP3A4 epatico, somministrati per via endovenosa, hanno dimostrato che il succo di pompelmo non ne modifica i livelli plasmatici ⁽³⁾.

I farmaci dotati di una bassa biodisponibilità in seguito a somministrazione orale o i farmaci con un basso indice terapeutico sono invece quelli che danno le interazioni farmacologiche più significative con i prodotti a base di pompelmo ⁽⁸⁾. Inoltre, poiché i farmaci che vengono estesamente metabolizzati dal CYP3A4 intestinale hanno generalmente una bassa biodisponibilità in seguito a somministrazione orale e, poiché il pompelmo inibisce questa via metabolica, ne risulta un incremento dei loro livelli plasmatici. Inoltre, se un farmaco presenta un basso indice terapeutico, un lieve incremento dei suoi livelli plasmatici può comportare un drastico aumento dei suoi effetti terapeutici o collaterali ⁽⁸⁾.

Trattamento

Quando si trova ad affrontare un'interazione farmacologica che coinvolga un prodotto a base di pompelmo, un medico dovrebbe innanzitutto valutare se tale interazione è clinicamente rilevante.

Un certo numero di farmaci (per es. antagonisti del recettore per l'angiotensina, buspirone, estrogeni, fexofenadina, itraconazolo, sildenafil, triazolam, warfarin) possono interagire concretamente o teoricamente col pompelmo. Tuttavia, molte di queste interazioni non sono significative da un punto di vista clinico o non sono sufficientemente supportate dalla letteratura in quanto i dati a loro riguardo sono contraddittori ⁽⁹⁻¹⁷⁾.

In [tabella ^{\(8,18-29\)}](#) sono riportate le classi di farmaci per le quali le interazioni col succo di pompelmo sono state adeguatamente studiate e che risultano clinicamente significative; vengono inoltre indicate le possibili terapie alternative per questi farmaci.

Alcune interazioni farmacologiche del succo di pompelmo possono essere particolarmente gravi tanto che i produttori della ciclosporina e della simvastatina hanno ritenuto di dover aggiungere sul foglietto illustrativo degli speciali warnings sull'uso di prodotti a base di pompelmo nei pazienti in trattamento con questi farmaci ^(24,30,31).

Tabella. Interazioni pompelmo-farmaci e terapie alternative

Farmaci divisi per classi	Farmaci che possono	Effetti dell'interazione	Trattamenti alternativi
---------------------------	---------------------	--------------------------	-------------------------

	potenzialmente interagire col pompelmo		
Antiarritmici	Amiodarone, disopiramide, chinidina	L'incremento dei livelli plasmatici di amiodarone può causare tossicità a livello della tiroide o dei polmoni, danni epatici, prolungamento dell'intervallo QT, disordini proaritmici e bradicardia ⁽¹⁸⁾ . L'incremento dei livelli plasmatici di chinidina e disopiramide può essere cardiotossico e indurre torsioni di punta ^(8,19) .	Digossina, diltiazem, verapamil, beta bloccanti
Calcio antagonisti	Felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina	L'incremento dei livelli plasmatici di questi farmaci può indurre, flushing, edema periferico, cefalea, tachicardia, ipotensione sintomatica e, in rari casi, infarto del miocardio ⁽⁸⁾ .	Amlodipina, diltiazem, verapamil
Statine	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	L'incremento dei livelli plasmatici può causare cefalea, disturbi gastrointestinali, infiammazione epatica e miopatie (per es. rabdomiolisi) ⁽²⁰⁻²³⁾ .	Fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina Fibrati, acido nicotinic, sequestranti degli acidi biliari
Immunosoppressori	Ciclosporina, tacrolimus	Incremento degli effetti avversi indotti da tali farmaci. Nefrotossicità, epatotossicità ed incremento dell'effetto immunosoppressivo ⁽²⁴⁻²⁸⁾ .	Non sono disponibili alternative
Inibitori della proteasi	Saquinavir	L'incremento dei livelli plasmatici può causare una maggiore incidenza di effetti collaterali quali cefalea, affaticamento, insonnia ed ansia ⁽²⁹⁾ .	Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir

Bibliografia.

1. American Heart Association. Learn and live. Delicious decisions. Accessed April 12, 2006, at: <http://www.deliciousdecisions.org>.
2. Stump AL, et al. Management of grapefruit-drug interactions. Am Fam Physician 2006; 74: 605-11.
3. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability-mechanism, extent and relevance. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 1-9.
4. Takanaga H, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 201-14.

5. Lundahl J, et al. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 61-7.
6. Dresser GK, Bailey DG. The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 10-6.
7. Huang SM, et al. for the Center for Drug Evaluation and Research and Office of Regulatory Affairs, U.S. Food and Drug Administration. Drug interactions with herbal products and grapefruit juice: a conference report. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 1-12.
8. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 281-97.
9. Hukkinen SK, et al. Plasma concentrations of triazolam are increased by concomitant ingestion of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 127-31.
10. Vanakoski J, et al. Grapefruit juice does not enhance the effects of midazolam and triazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 501-8.
11. Lilja JJ, et al. Effect of grapefruit juice dose on grapefruit juice-triazolam interaction: repeated consumption prolongs triazolam half-life. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 411-5.
12. Lilja JJ, et al. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 655-60.
13. Johnson MD, et al. Clinically significant drug interactions. *Postgrad Med* 1999; 105: 193-206.
14. Garg SK, et al. Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 286-8.
15. Dresser GK, et al. Effect of grapefruit juice volume on the reduction of fexofenadine bioavailability: possible role of organic anion transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 170-7.
16. Gubbins PO, et al. Influence of grapefruit juice on the systemic availability of itraconazole oral solution in healthy adult volunteers. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 460-7.
17. Zaidenstein R, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 369-73.
18. Libersa CC, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 373-8.
19. Min DI, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 469-76.
20. Kantola T, et al. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397-402.
21. Lilja JJ, et al. Effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 56-60.
22. Lilja JJ, et al. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 477-83.
23. Fukazawa I, et al. Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 448-55.
24. Neoral soft gelatin capsules (cyclosporin capsules, USP) modified. Neoral oral solution (cyclosporin oral solution, USP) modified. Product information. East Hanover, N.J. : Novartis. March 2004. Accessed April 14, 2006 at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/neoral.pdf>.
25. Min DI, et al. Effect of grapefruit juice on cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant patients. *Transplantation* 1996; 62: 123-5.
26. Yee GC, et al. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet* 1995; 345: 955-6.
27. Bistrup C, et al. Effect of grapefruit juice on Sandimmune Neoral absorption among stable renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 373-7.
28. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933-42.
29. Eagling VA, et al. Inhibition of the CYP3A4-mediated metabolism and P-glycoprotein-mediated transport of the HIV-1 protease inhibitor saquinavir by grapefruit juice components. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 543-52.
30. Sandimmune soft gelatin capsules (cyclosporin capsules, USP). Sandimmune oral solution (cyclosporin oral solution, USP). Sandimmune injection (cyclosporin injection, USP). Product information. East Hanover, N.J. Novartis. August 2005. Accessed July 18, 2006, at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/sandimmune.pdf>
31. Tablets. Zocor (simvastatin). Product information. Whitehouse Station, N.J.: Merck and Co., Inc. November 2004. Accessed April 14, 2006 at: <http://www.zocor.com/zocor/shared/documents/english/pi.pdf>.

REAZIONI EPATOTOSSICHE DA CIMICIFUGA RACEMOSA? SOSPENSIONE CAUTELATIVA DELLA COMMERCIALIZZAZIONE

GIOACCHINO CALAPAI

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia - Università degli Studi di Messina

Gli estratti di rizoma (parte sotterranea) della pianta *Cimicifuga racemosa*, originaria del Nord America, sono oggi diffusi in Europa principalmente per curare sintomi peri e post-menopausali. In Italia, estratti della pianta sono in commercio come ingredienti di integratori alimentari. In data 7 agosto 2006, il Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria e la Nutrizione e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della Salute ha emesso una circolare in cui, in attesa di ulteriori approfondimenti, si richiede la sospensione in via cautelativa, della commercializzazione in Italia dei prodotti contenenti estratti provenienti dal rizoma di *Cimicifuga racemosa*.

La circolare ministeriale è successiva ad una iniziativa dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Medicinali (EMA). L'EMA ha emesso il 18 luglio 2006 un comunicato (*Doc. Ref.: EMA/269259/2006*) che mette in guardia i consumatori e gli operatori sanitari sui possibili rischi collegati all'uso di prodotti contenenti materiale estratto dal rizoma della pianta. I pazienti che attualmente stanno utilizzando prodotti contenenti estratti dal rizoma di *Cimicifuga racemosa* sono consigliati di sospendere il consumo e, in presenza di sintomi ricollegabili a danno epatico (senso di fatica ingiustificato, perdita dell'appetito, colore giallastro della cute e degli occhi, nausea e/o vomito, emissione di urine scure), sono invitati a consultare immediatamente il proprio medico.

Il comunicato è stato emesso in seguito all'esame da parte del Comitato per i Prodotti a base di Erbe Medicinali (Committee on Herbal Medicinal Products; HMPC) di una serie di casi di epatotossicità rilevati in pazienti che hanno fatto uso di *Cimicifuga racemosa*. Sono stati esaminati 42 casi di epatotossicità; tuttavia, di questi solo 16 sono stati considerati sufficientemente documentati. Nel corso della valutazione 5 casi sono stati esclusi e 7 sono stati considerati scarsamente correlabili all'uso della pianta. Nei rimanenti 4 casi è stata riscontrata una relazione temporale tra assunzione dei prodotti a base di *Cimicifuga racemosa* e comparsa della reazione epatotossica. In essi sono state riscontrate le seguenti diagnosi: 2 casi di epatite autoimmune, un caso di danno epatico cellulare, un caso di insufficienza epatica fulminante.

Soia come alimento e rischio di fratture ossee fra le donne in menopausa

(Antonella Pieratti e Gioacchino Calapai -Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia – Università di Messina)

Le fratture ossee causate dall'osteoporosi nelle donne in menopausa sembrano essere meno frequenti tra le donne cinesi. E' stata avanzata l'ipotesi che la quantità di soia nella dieta possa, influenzando il metabolismo osseo, incrementare la densità ossea delle donne in menopausa.

Allo scopo di verificare la possibile correlazione tra il consumo abituale di alimenti contenenti soia e la incidenza di fratture ossee è stato approntato uno studio denominato Shangai Women's Health condotto tra il mese di marzo 1997 e maggio 2000, su circa 75000 donne cinesi in menopausa, tra i 40 ed i 70 anni, alle quali non era mai stato diagnosticato alcun tipo di cancro e nelle quali non si erano fino ad allora prodotte fratture ossee.

Lo studio, condotto mediante interviste-questionario comprendenti domande sul consumo di soia nella dieta effettuate dal 1997 al 2000 ogni due anni, ha messo in evidenza che le donne cinesi con più alto contenuto di soia nella dieta erano di livello culturale più elevato e svolgevano una maggiore attività fisica.

La soia presente nell'alimentazione dei cinesi potrebbe avere un ruolo importante nel determinare la minore incidenza del rischio di fratture all'anca e non solo; è stato suggerito che il consumo della soia influenza positivamente la modulazione delle modificazioni dell'osso, aumentandone la densità minerale nelle donne in menopausa.

Alla luce delle attuali conoscenze sul consumo di soia in relazione alla incidenza di fratture ossee nelle donne in menopausa è possibile trarre alcune conclusioni. Il consumo dell'alimento soia può ridurre il rischio di frattura nelle donne in menopausa, specialmente se iniziato precocemente nei primi anni della menopausa ⁽¹⁾. Tra le donne asiatiche, l'assunzione di isoflavoni della soia è associato ad un aumento della densità ossea ⁽²⁾. Un ulteriore effetto positivo sulla riduzione del rischio di fratture ossee è riconducibile al fatto che molti prodotti a base di soia, compresi il tofu ottenuto con Solfato di Calcio, il latte di soia e le proteine di soia sono ricchi di calcio. Tuttavia, l'evidenza dell'efficacia negli esseri umani degli isoflavoni della soia, cioè dei principi attivi vegetali con attività simil-estrogenica (fitoestrogeni), sui disturbi postmenopausali del metabolismo osseo è da alcuni autori considerata comunque ancora priva di consistenza ⁽³⁾ nonostante i risultati degli studi condotti sugli animali siano stati largamente favorevoli ⁽⁴⁾.

Bibliografia

1. Messina M, et al. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 649-58.
2. Chen X, Anderson JJ. Isoflavones and bone: animal and human evidence of efficacy. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2: 352-9.
3. Weaver CM, Cheong JM. Soy isoflavones and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr* 2005; 135: 1243-7.
4. Arjmandi BH, et al. [Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis](#). *J Nutr* 1996; 126: 161-7.

Il consumo di Tè riduce il rischio di cancro alle ovaie? (Un tè al giorno...)

(Antonella Pieratti e Gioacchino Calapai -Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia – Università di Messina)

Esistono diverse qualità di tè, la bevanda più utilizzata al mondo dopo l'acqua. Tè verde e tè nero provengono dalla stessa pianta, la *Camelia sinensis*, un piccolo albero sempreverde appartenente alla famiglia delle *Theaceae*. La principale differenza fra il tè verde (denominato anche tè vergine) ed il tè nero è dovuta ad un diverso metodo di essiccazione della droga. Mentre nel caso del tè nero le foglie subiscono un processo di fermentazione che porta alla formazione di sostanze aromatiche, nel caso del tè verde un rapido riscaldamento della droga assicura l'assenza di fermentazione lasciando inalterato il contenuto di sostanze attive (polifenoli).

I principi attivi di maggiore interesse contenuti nel tè sono: composti polifenolici (catechine, flavonoli e loro glucosidi), metilxantine (caffaina o teina-, teofillina, teobromina), saponine triterpeniche. I componenti presenti in quantità maggiore sono i polifenoli; una tazza di tè verde generalmente ne contiene 50-100 mg ⁽¹⁾. I costituenti presenti in quantità minore sono proteine, carboidrati, acidi fenolici, minerali e fibre ⁽²⁾.

Nonostante numerose ricerche di laboratorio indichino che le preparazioni a base di tè verde e nero hanno proprietà antitumorali, sono ancora pochi gli studi clinici che correlano gli effetti del consumo di tè con il rischio di insorgenza di cancro ⁽³⁻⁴⁾.

Recentemente è stata pubblicata una ricerca condotta su 61057 donne svedesi da un gruppo di ricercatori di Stoccolma della Divisione di Epidemiologia Nutrizionale del Karolinska Institute avente come oggetto gli effetti del consumo abituale di tè sul rischio di insorgenza di cancro ovarico.

Si tratta di uno studio prospettico condotto su una coorte costituita da donne svedesi tra i 40 e i 76 anni, che avevano eseguito una mammografia tra il 1987 ed il 1990. In tale occasione alle pazienti è stato consegnato un questionario contenente insieme a domande sulla dieta, l'istruzione, il peso, la data del primo menarca, l'eventuale data di inizio della menopausa, il possibile uso di anticoncezionali o di ormoni postmenopausali, domande riguardanti il consumo di tè.

Nel 1997, alle medesime partecipanti allo studio è stato consegnato un nuovo questionario contenente ulteriori domande riguardanti lo stile di vita, l'anamnesi, i fattori riproduttivi e l'uso di ormoni.

Circa il 68% delle partecipanti ha affermato di bere tè (principalmente tè nero) almeno una volta al mese. Le donne appartenenti al campione analizzato che hanno affermato di essere consumatrici abituali di tè presentano caratteristiche diverse rispetto alle donne che hanno affermato di bere tè raramente. Sono in genere più giovani, più magre, possiedono un'istruzione superiore, consumano più frutta e verdura e meno caffè.

L'analisi delle risposte date dopo circa 15 anni (il periodo intercorso tra la somministrazione dei due questionari), attraverso il secondo questionario, evidenzia che in 301 donne tra quelle partecipanti allo studio si è sviluppato un carcinoma invasivo dell'epitelio ovarico. La percentuale di donne affette da tale patologia è risultata essere minore tra le donne che consumano tè rispetto a quelle che non lo bevono abitualmente. I calcoli effettuati dagli autori dello studio, confermando le conclusioni di studi analoghi condotti in USA ed in Cina ⁽⁴⁾, indicano che il rischio di insorgenza di cancro ovarico può essere minore del 46% tra le donne consumatrici di 2 o più tazze di tè al giorno e che ogni tazza di tè supplementare al giorno può ridurre del 18% tale rischio ⁽⁵⁾.

Il cancro è una malattia multifattoriale, ed è chiaro che gli alimenti e le bevande che costituiscono la nostra dieta possono svolgere un ruolo nel contribuire a ridurre o ad aumentare il rischio di molti tipi di cancro. Come spiegare gli effetti protettivi del tè? Gli autori dello studio sottolineano l'importanza di sostanze come i polifenoli (catechina, teaflavine ed i flavonoli), presenti sia nel tè verde che nel tè nero, studiati come agenti chemioprotettivi e che in virtù della loro azione antiossidante, anti proliferativa e antiangiogenetica possono combattere le cellule cancerose. *Un tè al giorno...*

Bibliografia

1. Yamamoto T, Juneja LR, Chu DC et al: Chemistry and Applications of green tea. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1997.
2. Kaegi E: Unconventional therapies for cancer: green tea. Can Med Assoc J. 1998; 158:1033-1035.
3. Yang CS, Maliakal P, Meng X. inhibition of carcinogenesis by tea. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2002; 42:25-54.

4. Zheng W, Doyle TJ, Kushi LH, Sellers TA, Hong CP, Folsom AR. Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:175-182.
5. Larsson SC, Wolk A,. Coffee Consumption is not associated with ovarian cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 2273-2274.

INTERAZIONI TRA ERBE E FARMACI ANTIREUMATICI

(Alessandro Oteri, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Recentemente è stato pubblicato da W. Golden e J. Joseph un editoriale dal titolo "Interazioni tra i rimedi erboristici e i farmaci antireumatici"⁽¹⁾. Riportiamo di seguito un'ampia sintesi dell'articolo.

Introduzione

Numerosi pazienti con patologie reumatiche utilizzano rimedi erboristici in aggiunta ai farmaci antireumatici convenzionali.

Nella maggior parte dei Paesi, le erbe vengono classificate come integratori alimentari e sono esenti dalle normali misure di sicurezza applicate ai farmaci⁽²⁾. Inoltre, l'opinione popolare secondo la quale le erbe sono rimedi naturali e quindi sono sicure, non viene confermata dalle statistiche. Infatti nel 2001 sono stati riportati negli USA quasi 20.000 eventi avversi correlati agli integratori alimentari⁽³⁾.

Nell'Unione Europea (UE), comunque, sulla base della European Union Directive (2004/24EC) sui prodotti erboristici della medicina tradizionale, questa situazione sembra essere destinata a cambiare.

Le interazioni farmacologiche che coinvolgono le erbe medicinali vengono segnalate con difficoltà

Anche se spesso le erbe contengono principi attivi che possono causare effetti avversi, le segnalazioni delle loro interazioni con le medicine convenzionali sono limitate a poche segnalazioni e case series. Ciò può essere attribuito a diverse ragioni: innanzitutto i pazienti sono riluttanti a segnalare sia l'uso di prodotti erboristici⁽⁴⁾ sia gli effetti avversi ad essi correlati⁽⁵⁾; inoltre i medici difficilmente indagano su una eventuale storia d'uso di erbe medicinali tra i loro pazienti⁽⁶⁾ e in molti Paesi manca un adeguato sistema di segnalazione per le potenziali interazioni⁽⁷⁾, basti considerare che negli Stati Uniti meno dell'1% delle segnalazioni di eventi avversi che giungono all'FDA riguardano gli integratori alimentari⁽⁸⁾. Infine, c'è da sottolineare che la maggior parte delle industrie farmaceutiche non effettua programmi di ricerca per valutare le interazioni tra erbe e farmaci⁽⁹⁾.

Ovviamente, è difficile attribuire interazioni farmacologiche ai rimedi erboristici, sia per la contemporanea presenza di numerose sostanze farmacologicamente attive, sia per la difficoltà di effettuare una titolazione accurata degli stessi estratti puri⁽¹⁰⁾.

Questi problemi si aggravano nel caso delle erbe cinesi che sono solitamente caratterizzate da una composizione poco chiara e spesso risultano adulterate⁽¹¹⁾. In questo caso, gli adulteranti più utilizzati sono fenfluramina, glibenclamide, arsenico, piombo, mercurio, placenta umana ed escrementi di pipistrello⁽¹²⁾. In letteratura è possibile ritrovare diverse segnalazioni riferite a pazienti con artriti infiammatorie che miglioravano in seguito all'assunzione di erbe cinesi contenenti corticosteroidi non dichiarati⁽¹³⁾.

L'adulterazione di erbe cinesi con altri farmaci antireumatici convenzionali ha portato a fenomeni di agranulocitosi da fenilbutazone⁽¹⁴⁾ e di grave sanguinamento gastrointestinale da acido mefenamico⁽¹⁵⁾.

Patologie reumatiche e farmaci antireumatici

Una persona su cinque nel Regno Unito soffre di artriti o di disturbi muscoloscheletrici correlati⁽¹⁶⁾. I pazienti con patologie reumatiche sono spesso anziani con frequenti condizioni co-morbide e polifarmacotrattati. I semplici disturbi locali e i reumatismi dei tessuti molli sono di solito trattati con farmaci analgesici quali paracetamolo e FANS. La maggior parte dei pazienti con artriti infiammatorie richiede spesso l'aggiunta di DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) come metotrexato, sulfasalazina, azatioprina, leflunomide, sali d'oro e ciclosporina. Molti pazienti assumono anche corticosteroidi. Inoltre i pazienti con artriti infiammatorie spesso sono sottoposti alla somministrazione di aspirina e di statine per il trattamento di patologie cardiovascolari associate. Infine, c'è da considerare la somministrazione di agenti antireumatici biologici quali infliximab, etanercept, adalimumab e anakinra.

Chiaramente, il rischio di interazioni farmacologiche cresce con il numero di farmaci assunti dai pazienti, comprese le erbe medicinali, le più comuni delle quali sono il ginkgo biloba, l'echinacea, l'aglio e l'erba di S. Giovanni, insieme a ginseng, partenio, arpagofito, ed erbe cinesi frequentemente utilizzate per il trattamento dell'artrite⁽¹⁷⁾.

Interazioni tra le erbe medicinali e i farmaci antireumatici

Le principali interazioni tra le erbe medicinali e i farmaci antireumatici si manifestano mediante un sinergismo farmacodinamico, che si esplica attraverso un effetto antiaggregante piastrinico, epatotossicità e nefrotossicità; non mancano interazioni farmacocinetiche che coinvolgono il metabolismo.

Effetto antiaggregante piastrinico

I FANS non selettivi, come l'ibuprofene e il diclofenac, inibendo la COX-1 delle piastrine esercitano un effetto antiaggregante piastrinico, prolungando quindi il tempo di sanguinamento. Tale effetto può portare ad un

sinergismo con le erbe dotate di proprietà antiaggreganti quali il ginkgo biloba, il ginseng, l'arpagofito e l'aglio.

Ginkgo biloba

Contiene numerose sostanze farmacologicamente attive come flavonoidi e terpenoidi (i ginkgolidi) ⁽¹⁸⁾. I ginkgolidi possono essere dei potenti inibitori del PAF ⁽¹⁹⁾, anche se questo effetto non è stato ancora completamente accettato ⁽²⁰⁾ e non è chiaro se sia effettivamente correlato ad un incremento del rischio di sanguinamento ⁽²¹⁾.

Sia nei volontari sani, sia negli anziani affetti da disturbi cognitivi lievi, gli estratti di tale erba non sembrano alterare la funzionalità piastrinica o il tempo di sanguinamento ^(22, 23). Nonostante ciò, le segnalazioni di disturbi piastrinici da ginkgo biloba sono in continuo aumento.

Bent e coll. hanno rivisto 15 casi di sanguinamento associato al ginkgo biloba ⁽²⁴⁾ inclusa un'emorragia intracerebrale spontanea ⁽²⁵⁾, un ematoma subdurale bilaterale ⁽²⁶⁾ ed un'emorragia subaracnoidea ⁽²⁷⁾. Una segnalazione di hyphema spontaneo associato all'uso di aspirina e di ginkgo biloba ⁽²⁸⁾, insieme ad un caso di sanguinamento intracerebrale fatale associato all'uso di ginkgo biloba ed ibuprofene ⁽²⁹⁾, possono essere il risultato di interazioni tra i farmaci e l'erba piuttosto che un effetto avverso dovuto al solo ginkgo biloba. Da allora, è stato segnalato un altro caso di sanguinamento prolungato dopo artroplastica associato all'uso di ginkgo ed aspirina ⁽³⁰⁾.

Partenio

Contiene partenolidi, principi attivi capaci di inibire l'aggregazione piastrinica ⁽³¹⁾, anche se gli esiti clinici derivanti da tale effetto sono da chiarire ⁽³²⁾.

Arpagofito

Gli estratti dei tuberi contengono arpagosidi che *in vitro* interferiscono con la sintesi della prostaglandina E2 ⁽³³⁾. Tuttavia, gli effetti clinici sull'aggregazione piastrinica non sono noti e non sono riportate interazioni con i FANS.

Ginseng

Le preparazioni contengono diversi tipi di ginsenosidi, principi attivi dotati di effetti variabili e spesso opposti ⁽³⁴⁾. *in vitro*, i ginsenosidi inibiscono l'aggregazione piastrinica e la formazione del trombossano ⁽³⁵⁾. Negli esseri umani è stato trovato un effetto antiaggregante dovuto al panaxinolo che può essere irreversibile ⁽³⁶⁾.

Aglio

I suoi estratti, pur inibendo *in vitro* l'aggregazione piastrinica ⁽³⁷⁾, hanno dato luogo ad un numero irrilevante di segnalazioni associate a complicazioni del tempo di sanguinamento *in vivo* ⁽³⁸⁾. Un'eccessiva assunzione di aglio successiva ad interventi chirurgici è stata associata a sanguinamenti spontanei ⁽³⁹⁻⁴²⁾.

Epatotossicità

I FANS possono causare tossicità epatica mediante un effetto intrinseco o idiosincrasico ⁽⁴³⁾. A causa del loro potenziale epatotossico, il metrotrexato, la sulfasalazina, la leflunomide e l'azatioprina richiedono un monitoraggio regolare della funzionalità epatica così come l'adalimumab ⁽⁴⁴⁻⁴⁸⁾. Il rischio di epatotossicità può aumentare associando questi farmaci ad erbe medicinali dotate dello stesso potenziale rischio.

Anche per i rimedi erboristici l'epatotossicità è solitamente di origine idiosincrasica; questa può variare da una semplice alterazione degli enzimi epatici ad un'insufficienza epatica fatale.

Kava Kava

Una delle erbe dotate di maggiore potenziale epatotossico è la kava kava, la quale nel 2003 è stata ritirata dal commercio in molti Paesi in seguito a 70 segnalazioni di grave epatotossicità.

Cimicifuga

Epatotossicità è stata riportata quanto questa pianta è stata assunta contestualmente ad altre contenenti alcaloidi pirrolozidinici quali la consolida maggiore (*Symphytum officinale*) ⁽⁴⁹⁾, il *Senecio Sp.* ⁽⁵⁰⁾, il camedrio (*Teucrium chamaedrys*) ⁽⁵¹⁾ e la larrea tridentata (*Larrea tridentata*) ⁽⁵²⁾.

Echinacea

Alcuni articoli citano l'epatotossicità quale potenziale effetto avverso associato a diverse specie (*E. purpurea* ed *E. angustifolia*) che contengono piccole quantità di alcaloidi pirrolozidinici ⁽⁵³⁾.

Erbe cinesi

L'epatotossicità è infine comune con l'uso di erbe cinesi ⁽⁵⁴⁾, in particolare con il Ma-Huang (efedra) ⁽⁵⁵⁾ e con il Jin Bu Huan (*Lycopodium serratum*) ⁽⁵⁶⁾.

Nefrotossicità

I FANS possono causare nefrotossicità ⁽⁵⁷⁾ così come la ciclosporina e i sali d'oro ^(58, 59).

Per quanto riguarda l'uso di erbe medicinali, in Africa è stato stimato che quasi il 35% dei casi di insufficienza renale acuta può essere attribuita all'uso di erbe medicinali ⁽⁶⁰⁾. Anche le erbe cinesi sono state associate a nefrotossicità. L'*Aristolochia clematitis* in pillole dimagranti è stata associata a centinaia di casi di insufficienza renale acuta ⁽⁶¹⁾ che hanno determinato il ritiro dal mercato di tale erba nel 1999. Anche l'adulterazione delle erbe cinesi, indiane e ayurvediche con arsenico, mercurio e piombo può portare a

nefrotossicità ^(53, 62). Infine sono stati riportati dei casi di insufficienza renale associati ad erbe cinesi adulterate con acido mefenamico ⁽⁶³⁾.

Interazioni metaboliche

L'iperico può determinare l'induzione enzimatica del citocromo P450, in particolare delle isoforme CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 oltre che della glicoproteina-P ⁽⁶⁴⁾. Queste interazioni possono portare alla riduzione dei livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati attraverso queste vie come ad esempio la ciclosporina ⁽⁶⁵⁾ ed indurre fenomeni di rigetto di trapianti ⁽⁶⁶⁾. Dopo la sospensione dell'iperico, i livelli di ciclosporina tendono solitamente ad aumentare.

Altre potenziali interazioni

La liquirizia contiene acido glicirretico, che agisce da mineralcorticoide inibendo la 11-β-idrossisteroideidrogenasi che converte il cortisolo in cortisone inattivo. Ciò può portare a ipokaliemia, ritenzione idrica e ipertensione ⁽⁶⁷⁾. Inoltre la liquirizia può interagire sia con i FANS, che a loro volta possono causare ipertensione, sia con i farmaci antiipertensivi. La liquirizia infine può potenziare l'effetto dei corticosteroidi ⁽⁶⁸⁾.

Bibliografia

1. Holden W, Joseph J. Interactions between herbal remedies and antirheumatic drugs. *Exp Op Drug Saf* 2005; 4: 969-74.
2. NBJ's annual industry overview VII. May/June 2002. *Nutrition Business Journal*; 2002.
3. Litovitz TL et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20:391-452.
4. Smith L et al. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br. J.Gen. Pract.* 2004; 54: 439-41.
5. Barnes J et al. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br. J. Clin.Pharmacol.* 1998; 45: 496-500.
6. Skinner CM, Rangasami J. Preoperative use of herbal medicines: a patient survey. *Br. J. Anaesth.* 2002; 89: 792-5.
7. Shaw D et al. Traditional remedies and food supplements. A 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Saf.* 1997; 17: 342-56.
8. FDA. Adverse event reporting for dietary supplements: an inadequate safety valve. 2001 Report number OEI-01-00-00180:
9. Thompson CJ et al. Herb-drug interactions: survey of leading pharmaceutical/herbal companies. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1371.
10. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-8.
11. Huang WF et al. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 344-50.
12. MCA/CSM. Current problems in pharmacovigilance. 2004; 30:11.
13. Goldman JA, Myerson G. Chinese herbal medicine: camouflaged prescription antiinflammatory drugs, corticosteroids, and lead. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:1207.
14. Ries CA, Sahud MA. Agranulocytosis caused by Chinese herbal medicines. Dangers of medications containing aminopyrine and phenylbutazone. *JAMA* 1975; 231:352-5.
15. Gertner E et al. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. 1995; 38: 614-7.
16. <http://www.arthritiscare.org.uk/campaigns/detail.cfm?campaignid=103®ion=uk> arthritis. Arthritis care campaign (2002).
17. Holden W et al. Use of herbal remedies and potential drug interactions in rheumatology outpatients. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64:790.
18. Van Beek TA. Chemical analysis of Ginkgo biloba leaves and extracts. *J Chromatogr. A.* 2002; 967:21-55.
19. Chung KF et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987; 1:248-51.
20. Braquet P. Cedemin, a Ginkgo biloba extract, should not be considered as a PAF antagonist. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 2138.
21. Skogh M. Extracts of Ginkgo biloba and bleeding or haemorrhage. *Lancet* 1998; 352:1145-6.
22. Bal Dit SC et al. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin. Lab. Haematol.* 2003; 25: 251-3.
23. Halil M et al. No alteration in the PFA- 100 *in vitro* bleeding time induced by the Ginkgo biloba special extract, EGb 761, in elderly patients with mild cognitive impairment. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2005; 16: 349-53.

24. Bent S et al. Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature: a case report and systematic review of the literature. *J. Gen. Intern. Med.* 2005; 20: 657-61.
25. Benjamin J et al. A case of cerebral haemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad. Med. J.* 2001; 77:112-3.
26. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46:1775-6.
27. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352:36.
28. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:1108.
29. Meisel C et al. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen. *Atherosclerosis* 2003; 167:367.
30. Bebbington A et al. Ginkgo biloba: persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *J. Arthroplasty.* 2005; 20:125-6.
31. Groenewegen WA, Heptinstall S. A comparison of the effects of an extract of feverfew and parthenolide, a component of feverfew, on human platelet activity in-vitro. *J. Pharm. Pharmacol.* 1990; 42: 553-7.
32. Biggs MJ et al. Platelet aggregation in patients using feverfew for migraine. *Lancet* 1982; 2: 776.
33. Loew D et al. Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *ex vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69:356-64.
34. Attele AS et al. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 58: 1685-93.
35. Kimura Y et al. Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988; 40:838-43.
36. Park HJ et al. Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from Panax ginseng on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. *Biol. Pharm. Bull.* 1996; 19: 1434-9.
37. Teng CM et al. Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. *Biochim. Biophys. Acta.* 1989; 990:315-20.
38. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J. Nutr.* 2000; 130: 2662-5.
39. Morris J et al. Effects of garlic extract on platelet aggregation: a randomized placebocontrolled double-blind study. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995; 22:414-7.
40. Burnham BE. Garlic as a possible risk for postoperative bleeding. *Plast. Reconstr. Surg.* 1995; 95: 213.
41. German K et al. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br. J. Urol.* 1995 ; 76:518.
42. Rose KD et al. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery* 1990; 26:880-2.
43. Fedder SL. Spinal epidural hematoma and garlic ingestion. *Neurosurgery* 1990; 27:659.
44. Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharm.* 1984; 3:128-38.
45. Kinder AJ et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology* 2005; 44: 61-6.
46. Van Roon EN et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: incidence and severity of hepatotoxicity. *Drug Saf.* 2004; 27: 345-52.
47. Scott DL, Dacre JE. Adverse reactions to sulfasalazine: the British experience. *J. Rheumatol. Suppl.* 1988; 16:17-21.
48. Whisnant JK, Pelkey J. Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side effects and laboratory abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.* 1982 ; 41(Suppl. 1): 44-7.
49. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 637-41.
50. Lontos S et al. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. *Med. J. Aust.* 2003; 179: 390-1.
51. Smith LW, Culvenor CC. Plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids. *J. Nat. Prod.* 1981; 44:129-52.
52. Laliberte L, Villeneuve JP. Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy. *CMAJ* 1996; 154: 1689-92.
53. <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/herbalmeds/herbalsafety.htm>marisjing. Herbal safety news (2005).
54. Sheikh NM et al. Chaparral-associated hepatotoxicity. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157:913-9.
55. Melchart D et al. Liver enzyme elevations in patients treated with traditional Chinese medicine. *JAMA* 1999; 282: 28-9.
56. Nadir A et al. Acute hepatitis associated with the use of a Chinese herbal product, ma-huang. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; 91: 1436-8.

57. Woolf GM et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121:729-35.
58. Black HE. Renal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Toxicol. Pathol.* 1986; 14: 83-90.
59. Cattaneo D et al. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 234S-9S.
60. Antonovych TT. Gold nephropathy. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1981; 11: 386-91.
61. Luyckx VA et al. Herbal remedy associated acute renal failure secondary to Cape aloes. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 ; 39:E13.
62. Vanherweghem JL et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341:387-91.
63. Keen RW et al. Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning. *Postgrad. Med. J.* 1994; 70:113-4.
64. Abt AB et al. Chinese herbal medicine induced acute renal failure. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 211-2.
65. Hennessy M et al. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 53: 75-82.
66. Breidenbach T et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 2000; 69: 2229-30.
67. Barone GW et al. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71:239-41.
68. Stewart PM et al. Mineralcorticoid activity of liquorice: 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821-4.
69. Teelucksingh S et al. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335: 1060-3.

Una domanda e una risposta sul farfaraccio (*Tussilago petasites*)

(Alessandro Oteri e Giovanni Polimeni, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Un farmacista privato ha posto al nostro sito una domanda sul farfaraccio (*Tussilago petasites*).
Riportiamo di seguito la domanda e la nostra risposta.

La domanda

Volevo chiedere cortesemente se avete la disponibilità di fornirmi qualche informazione in più sul *Tussilago petasites* (FARFARACCIO), in particolare per l'impiego nella profilassi degli attacchi di emicrania. Mi interesserebbe molto sapere qualcosa in più sulle sostanze attive, anche per poterlo consigliare ai clienti affetti da questa patologia. Ha un'azione simil-antistaminica? Come si esplica la sua azione? Sui centri della tosse del SNC?

La risposta

Il farfaraccio (*Tussilago petasites*) è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle composite. La droga contiene derivati sesquiterpenici quali **petasina** ed **isopetasina**, prodotti a base di zolfo, **alcaloidi pirrolozidinici**, flavonoidi, acido protocatechico, colina, cloruro di potassio, inulina, sinantrina, eliantenina, potassio, calcio e manganese ⁽¹⁾.

Gli estratti di farfaraccio sono stati utilizzati nella medicina popolare per curare la rinite allergica (febbre da fieno), l'asma, l'emicrania, i disturbi del tratto uro-genitale, del tratto gastro-intestinale e della colecisti, oltre che come spasmolitici.

Gli effetti farmacologici del farfaraccio sono dovuti ai suoi costituenti principali: la petasina e l'isopetasina, due potenti agenti vasodilatatori la cui attività *in vitro* si è dimostrata simile a quella della papaverina ^(2,3). Tali sostanze sembrano inoltre capaci di inibire la sintesi di leucotrieni responsabili del processo infiammatorio che sta alla base dell'emicrania ⁽⁴⁾. Inoltre il farfaraccio, inibendo il rilascio di istamina, allevia la congestione nasale ed ha pertanto trovato applicazione nel trattamento della rinite allergica e dell'asma.

Per quanto riguarda gli studi di efficacia condotti sull'uomo, un trial clinico in doppio cieco, randomizzato e placebo-controllato, realizzato nel 2001 su 60 pazienti, ha dimostrato che il farfaraccio è efficace nel trattamento **profilattico** dell'emicrania. Lo stesso studio ha evidenziato che gli estratti di tale droga hanno la capacità di ridurre in maniera significativa la frequenza degli attacchi di emicrania fino ad un massimo del 60% rispetto ai valori basali ⁽⁵⁾. Due studi più recenti (randomizzati verso placebo) sulla prevenzione dell'emicrania, che hanno arruolato un totale di 289 pazienti, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza degli estratti di radice di farfaraccio negli adulti ^(6,7). Un ulteriore studio multicentrico su 108 bambini e adolescenti ha ulteriormente confermato questi risultati ⁽⁸⁾.

Per ciò che riguarda l'impiego della droga nel trattamento dell'asma, un trial clinico condotto su 80 pazienti affetti da asma ha dimostrato l'efficacia del farfaraccio nel trattamento di questa patologia ⁽⁹⁾.

Ciò detto, desideriamo sottolineare alcuni aspetti di sicurezza che riguardano l'uso di questa e di molte altre erbe a scopo terapeutico.

1. Le sperimentazioni cliniche, come detto, sono promettenti, tuttavia il numero di soggetti coinvolti (ancora troppo esiguo) ed il fatto che non siano finora stati effettuati studi di confronto tra il farfaraccio e le terapie convenzionali per l'emicrania e l'asma suggerisce cautela nell'uso di questi prodotti.
2. Gli alcaloidi pirrolozidinici hanno attività epatotossica, genotossica e carcinogenica, pertanto la durata di utilizzo non dovrebbe comunque mai superare le 4-6 settimane l'anno. Per tale ragione, il farfaraccio è controindicato in gravidanza, allattamento e nei casi di insufficienza epatica o epatiti.
3. L'estratto non titolato rende impossibile effettuare una buona valutazione dell'attività e della tossicità di qualsiasi droga; nel caso del farfaraccio, il processo di produzione degli estratti titolati porta alla rimozione degli alcaloidi pirrolozidinici ⁽¹⁰⁾, riducendone la tossicità.

Riteniamo infine importante sottolineare che, essendo tale droga potenzialmente epatotossica, è necessario effettuare un'adeguata anamnesi farmacologica dei pazienti prima di consigliarne l'uso, in modo da evitarne la possibile somministrazione contemporanea con altri farmaci in grado di causare disturbi a carico del fegato.

Bibliografia.

1. Aebi A, et al. Compositon of Petasites hybridus. Mitteilung Pharm Acta Helv 1955;29: 277-279.

2. Bucher K. The antispastic principles in *Petasites officinalis*. Arch Exp Pathol Pharmacol 1951;213: 69-71.
3. Gollenhofen K., Mandrek K. Research report concerning the effects of petasitidus extract on the smooth muscular system in mammals. Marburg, Germany: Phillips University; 1989.
4. Bickel D. Characterization and isolation of components in *Petasites hybridus* that inhibit leucotriene synthesis. 1992.
5. Grossman W, Schmidramsl H. An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. Altern Med Rev. 2001;6:303-10.
6. Lipton RB, Gobel H, Einhaupl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. Neurology. 2004;63:2240-4.
7. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. Eur Neurol. 2004;51:89-97.
8. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. Headache. 2005;45(3):196-203.
9. Danesch UC. *Petasites hybridus* (Butterbur root) extract in the treatment of asthma-an open trial. Altern Med Rev. 2004;9:54-62.
10. Chizzola R, Ozelsberger B, Langer T. Variability in chemical constituents in *Petasites hybridus* from Austria. Biochem Syst Ecol 2000;28:421-432.

Insonnia e rimedi erboristici: quale efficacia, ma soprattutto, quale sicurezza?

(Maria Antonietta Catania, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina)

Sulla *Rewiev Prescrire* ⁽¹⁾ è stato riportato un lavoro che esamina il trattamento dell'insonnia con le erbe medicinali. Vengono affrontati due problemi di tali rimedi, l'efficacia e la sicurezza anche alla luce del fatto che in Francia sono approvate circa 20 piante utilizzate nella produzione di medicinali tradizionali usati per problemi di insonnia. Quella che segue è un'ampia sintesi di tale lavoro.

L'insonnia è un disagio, piuttosto comune, espresso da un paziente che trova difficoltà ad addormentarsi o a mantenere lo stato di sonno o per il quale la durata del sonno è troppo breve o non sufficientemente ristoratrice ⁽²⁾. Per affrontarla, dovrebbe essere evitato l'uso cronico di farmaci ipnotici, che possono indurre dipendenza ed eventi avversi, talvolta frequenti e potenzialmente gravi, soprattutto negli anziani ⁽³⁾. Esistono misure non farmacologiche (es. terapia cognitiva o comportamentale), che sono efficaci quasi quanto le benzodiazepine e che sono soddisfacenti per molti pazienti ^(4,5).

Fra i rimedi dell'insonnia sono anche annoverati quelli erboristici, tradizionalmente impiegati per le loro proprietà sedative.

Erbe medicinali autorizzate per l'insonnia

In Francia, a partire dal 1998 esiste una lista, pubblicata dall'Agenzia francese di sicurezza sanitaria dei prodotti medicinali (Afssaps), delle 19 piante medicinali (tabella), che possono essere incluse nei rimedi erboristici.

Tabella	
Nome botanico	Nome comune
<i>Anemone pulsatilla</i>	Anemone o Pulsatilla (infiorescenze fresche)
<i>Asperula odorata</i>	Asperula o Stellina odorosa (parti aeree)
<i>Crataegus</i>	Biancospino (fiori, sommità fiorite)
<i>Ballota nigra</i>	Ballota (sommità fiorite)
<i>Papaver rhoeas</i>	Papavero rosso o Rosolaccio (petali)
<i>Eschscholtzia californica</i>	Escolzia (parti fiorite)
<i>Valium</i>	Caglio (parti aeree)
<i>Vitex agnus cactus</i>	Agnocasto (frutti, sommità fiorite)
<i>Humulus Lupulus</i>	Luppolo (infiorescenze femmine)
<i>Lactuca virosa</i>	Lattuga virosa (foglie)
<i>Lavandula vera</i>	Lavanda (fiori, sommità fiorite)
<i>Melilotus officinalis</i>	Meliloto (sommità fiorite)
<i>Melissa officinalis</i>	Melissa (foglie, fiori)
<i>Citrus aurantium var. amara</i>	Arancio amaro (foglie, fiori)
<i>Citrus aurantium var. dulcis</i>	Arancio dolce (foglie, fiori)
<i>Passiflora incarnata</i>	Passiflora (parti aeree)
<i>Tilia</i>	Tiglio (fiori)
<i>Valeriana officinalis</i>	Valeriana (radice)
<i>Verbena</i>	Verbena (foglie)

La vendita è autorizzata poiché tali erbe sono "usate tradizionalmente nel trattamento sintomatico degli stati neurotonici in adulti e bambini, soprattutto nei disturbi minori del sonno" ⁽⁶⁾.

Ciò significa, secondo l'Afssaps, che la tradizione e non i dati clinici supportano l'evidenza di efficacia.

Erbe medicinali autorizzate per l'insonnia, evidenze scientifiche

Melissa, fiori d'arancio, tiglio e verbena.

Delle piante della lista queste 4 sono in vendita anche fuori delle farmacie ⁽⁷⁾. Non sembrano essere tossiche o provocare effetti avversi. Anche se la loro efficacia non è stata valutata, non c'è motivo per cui non debbano essere assunte sotto forma di tè.

Ballotta nigra

Ha un rapporto rischio/beneficio negativo. L'efficacia nei pazienti con disturbi del sonno non è stata stabilita e contiene alcaloidi diterpenici strettamente correlati a quelli responsabili dell'epatotossicità del camedrio ⁽⁸⁻¹⁰⁾. E' riportato un caso di epatite fulminante che ha coinvolto un bambino di 13 anni ed ha reso necessario il trapianto di fegato ⁽¹¹⁾. Un'indagine di farmacovigilanza condotta in Francia nel 1997 ha identificato 3 casi di danno epatico correlato alla preparazione *Euphytose*, che all'epoca conteneva biancospino, passiflora, valeriana, guaranà, cola e *ballotta*. In seguito, furono tolte dalla composizione del prodotto il guaranà e la cola, ma non la *ballotta* ⁽¹²⁾. Dal 1998 non furono riportati altri casi. Quindi, sebbene la tossicità della *ballotta* non sia stata studiata in maniera specifica, è meglio evitarla.

Anemone pulsatilla

Contiene protoanemonina, un composto con provata tossicità neurologica e nefrologica e teratogenicità negli animali ⁽¹³⁾. Sembra perciò avere un profilo rischio/beneficio negativo.

Asperula, papavero, escolzia, caglio o lattuga virosa.

Non ci sono evidenze per avallare l'uso di tali piante. In Germania, dove la fitoterapia è particolarmente popolare, l'Agenzia regolatoria non cita *caglio e lattuga virosa* nel trattamento dell'insonnia né ha raccomandato l'uso terapeutico di *pulsatilla, escolzia, asperula o papavero* ⁽¹³⁾. L'*escolzia* contiene molti alcaloidi la cui tossicità è sconosciuta e la *lattuga virosa* potrebbe aver causato un caso di euforia ⁽¹⁴⁾.

Agnocasto e meliloto.

Sono "tradizionalmente usati" rispettivamente per la sindrome premestruale e per l'insufficienza venosa, ma non ci sono dati clinici per giustificarne l'uso nell'insonnia.

Lavanda

Non è mai stata valutata la sua efficacia nell'insonnia, anche se non sembra avere effetti avversi.

Passiflora, luppolo, biancospino.

Non ci sono dati clinici per giustificarne l'uso nell'insonnia né vi è alcuna ragione per usarle. Esiste un solo trial clinico condotto su luppolo e valeriana ⁽¹⁵⁾. Il biancospino è stato valutato in diverse occasioni, ma solo per la possibile attività cardiaca. Queste piante non hanno dimostrato tossicità ed alcune sembrano non avere effetti avversi, mentre altre sono state solo collegate in maniera incerta a reazioni avverse. Infatti, nessuna di queste piante è tossica negli animali. Non sono stati riportati marcati effetti avversi con il biancospino, mentre la passiflora è stata citata in diverse segnalazioni (bradicardia e vasculite in un caso e alterazione dello stato di coscienza in 5 casi), ma non sono state escluse altre cause ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Arancio amaro

Le raccomandazioni americane sul trattamento dell'ipertensione citano l'arancio amaro come possibile causa di ipertensione arteriosa cronica ⁽¹⁹⁾, probabilmente per la presenza di agonisti alfa-adrenergici ⁽²⁰⁾.

Valeriana

La valeriana è stata usata sin dall'antichità ed è sempre stata oggetto di controversie, soprattutto per quanto riguarda i principi attivi. Gli estratti della radice hanno effetti depressivi e sedativi sul sistema nervoso centrale degli animali da esperimento.

La composizione chimica della radice, che viene usata da tempo come sedativo sia da sola sia in associazione ad altre piante, include olio essenziale (ottenuto dalla materia grezza mediante distillazione acquosa o trattamento meccanico), valepotriati, acido valerico ed i suoi derivati ⁽²¹⁾. I valepotriati hanno un effetto sedativo e spasmolitico negli animali ma sono citotossici e mutageni in vitro. Sono stati per molto tempo considerati, anche da parte di alcuni specialisti, responsabili degli effetti farmacologici della valeriana ^(22,23). Fortunatamente la maggior parte dei prodotti a base di valeriana non li contiene. E' stato suggerito che l'acido valerico, che mostra proprietà sedative ed anticonvulsivanti negli animali, sia responsabile degli effetti degli estratti idroalcolici. La 5 a edizione della Farmacopea Europea ⁽²⁴⁾ richiede una quantità minima di derivati dell'acido valerico nei prodotti a base di valeriana.

Valeriana: efficacia

Diversi studi preclinici e trial clinici sono stati pubblicati negli ultimi venti anni, ma tutti sono gravati da difetti

metodologici, come la mancanza della randomizzazione o del doppio cieco. L'efficacia della valeriana è stata testata in associazione con altre piante "sedative", che hanno escluso l'efficacia della valeriana ^(25,26). Altri trial hanno suggerito un moderato effetto sedativo della *Valeriana edulis*, ^(27,28). In un trial verso placebo che ha coinvolto 42 pazienti insonni, la valeriana non è stata più efficace del placebo in termini di efficacia soggettiva ⁽²⁹⁾.

Gli autori di una review sistematica, pubblicata nel 2000, hanno esaminato 19 trial coinvolgenti la valeriana, nessuno dei quali era stato randomizzato in doppio cieco ⁽³⁰⁾. La qualità metodologica di questi trial è stata giudicata scarsa e non ha reso possibile trarre conclusioni attendibili visti i risultati spesso contrastanti. Lo studio maggiormente degno di nota è stato un trial randomizzato verso placebo di 28 giorni in cui era stato impiegato un estratto secco di valeriana (acqua-alcol 30-70; 600 mg/die) su 121 pazienti insonni senza disturbi medici gravi o di natura psichiatrica ⁽³¹⁾. Sulla base di diversi criteri soggettivi della qualità del sonno e del giudizio clinico, l'estratto di valeriana è risultato significativamente più efficace del placebo. In particolare, l'efficacia è stata considerata "buona" o "molto buona" dal 66% dei pazienti trattati rispetto al 26% dei pazienti del gruppo placebo. Nel complesso, la qualità del sonno di tutti i pazienti è migliorata nel tempo, sminuendo lo specifico effetto della valeriana.

I trial clinici pubblicati dopo questa review hanno fornito poche informazioni aggiuntive. Un trial cross-over randomizzato in doppio cieco condotto su 16 pazienti non ha mostrato differenze tra l'estratto di valeriana ed il placebo sotto il profilo dell'efficacia ⁽³²⁾.

Altri 2 trial che hanno coinvolto 75 e 202 pazienti hanno confrontato la valeriana ad una benzodiazepina per 4-6 settimane ^(33,34). L'efficacia dell'estratto di valeriana sui criteri soggettivi di qualità del sonno e sul miglioramento clinico non è stato significativamente differente da quello dell'oxazepam (10 mg/die). La mancanza di un gruppo placebo sminuisce questi risultati.

Valeriana: sicurezza

Gli estratti di valeriana sembrano avere, negli animali, una trascurabile tossicità, acuta o cronica ⁽³⁵⁾.

Negli uomini, il solo caso pubblicato di overdose (un tentativo di suicidio con circa 20 g di polvere di radice) ha causato un quadro clinico caratterizzato da astenia moderata, dolore addominale, tremore alle estremità e vertigini, risolti in 24 ore ⁽³⁶⁾. Sono stati riportati altri casi, difficili però da interpretare perché il prodotto incriminato era una miscela di valeriana, un agente anticolinergico ed un antistaminico. Inoltre, molti pazienti avevano assunto anche alcol o farmaci ⁽³⁷⁾.

Non ci sono dati sull'uso a lungo termine dei preparati a base di valeriana. Pochissimi eventi avversi sono stati registrati durante i trial clinici ed erano tutti piuttosto lievi. In uno studio condotto su 99 volontari sani, l'assunzione serale di valeriana non ha alterato il tempo di reazione o concentrazione misurati la mattina successiva, sia dopo la prima dose che dopo 14 giorni di trattamento ⁽³⁸⁾. Non sono state riportate interazioni farmacologiche.

Sono stati descritti casi di epatite. Solo un caso è stato considerato "probabilmente attribuibile" alla valeriana, ma l'identificazione e la purezza della pianta non sono state confermate ⁽³⁹⁾. Altri casi hanno coinvolto associazioni con altre piante e componenti diversi dalla valeriana (Cimicifuga, Scutellaria) sono sempre stati sospettati di causare la reazione, essendo stati in precedenza collegati a manifestazioni epatotossiche ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Valeriana: conclusioni

In conclusione, la maggior parte dei dati comparativi sugli effetti ipnoinducibili della valeriana non sono attendibili. Tuttavia, l'unico trial metodologicamente accettabile ha mostrato un moderato effetto benefico della valeriana sulla qualità soggettiva del sonno, paragonabile a quello di una benzodiazepina a basso dosaggio. Probabilmente, il rischio di effetti avversi da prodotti a base di valeriana (liberi da valepotriati, gli unici componenti tossici conosciuti di questa pianta) è minimo o nullo, quindi non c'è motivo per cui i pazienti insonni non debbano usare la valeriana per brevi periodi.

Bibliografia

1. Management of insomnia, a place for traditional herbal remedies. Rev Prescrire 2005; 25: 110-114.
2. Prescrire Rédaction. Finalement, c'est quoi l'insomnie? Rev Prescrire 1986; 6: 20-24.
3. Traduction intégrale du Drug and Therapeutics Bulletin. Le traitement de l'insomnie. Rev Prescrire 1991; 11: 201-202.
4. Prescrire Editorial Staff. Insomnia treatment without drug therapy. Prescrire Int 1998; 7: 86-87.
5. Prescrire Editorial Staff. Behaviour therapy for chronic insomnia. Prescrire Int 2000; 20: 697-698.
6. Afssaps. Médicaments à base de plantes. Cahiers de l'Agence n°3, Agence du médicament, 1998: 81 pages.
7. Décret relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée. Journal Officiel 22 June 1979: 1486.
8. Bruneton J. Germandrée petit-chêne. In: "Plantes toxiques. Vegetaux dangereux pour l'Homme et les animaux". Tec & Doc, Paris 1999: 339-343.

9. Pérez Alvarez JC et al. Hepatitis aguda per ingestió de infusions con *Teucrium chamaedrys*. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 240-243.
10. Dourakis SP et al. Acute hepatitis associated with herb (*Teucrium capitatum* L.) administration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 693-695.
11. Bagheri H et al. Fulminant hepatic failure after herbal medicine ingestion in children. *Thérapie* 1998; 53: 82-83.
12. Prescrire Rédaction. Euphytose: risque lié à la ballote? *Rev Prescrire* 1998; 18: 669.
13. Blumenthal M et al. The complete German commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. American Botanical Council, Austin 1998: 324-325, 363, 378-379, 389.
14. Spadari M et al. Abus de laitue vireuse. *Presse Med* 2003; 32: 702-703.
15. Füssel A et al. Effect of a fixed valerian-hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphy patients with non-organic insomnia: a pilot study. *Eur J Med Res* 2000; 18: 385-390.
16. Fisher AA et al. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 63-66.
17. Smith GW et al. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* extract. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 87-88.
18. Solbakken AM et al. Naturmedisin som rusmiddel. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117: 1140-1141.
19. National Heart, lung and Blood Institute. Seventh report of the joint national Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. August 2004; 101 pages.
20. Nykamp DL. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 812-816.
21. Houghton PJ. The chemistry of Valeriana. In: Houghton PJ "Valerian. The genus Valeriana" Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1997: 21-54.
22. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol.* 1999; 51: 505-12.
23. Herrera-Arellano A et al. Polysomnographic evaluation of the ipnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Med* 2001; 67: 695-699.
24. Valériane (racine de). *Valeriana radix*. In: *Pharmacopée européenne*, 5 th ed, Editions du Conseil de l'Europe, Strasbourg 2005: 2881-2882.
25. Schmitz M, Jäckel M. Vergleichsstudie zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit exogenen Schlafstörungen (vorübergehenden Ein- und Durchschlafstörungen) unter Therapie mit einem Hopfen-Baldrian-Präparat. *Wien Med Wochenschr* 1998; 148: 291 - 8.
26. Dressing H et al. Baldrian -Melisse-Kombinationen versus Benzodiazepin. Bei Schlafstörungen gleichwertig? *Therapiewoche* 1992; 42: 726-736.
27. Herrera-Arellano A et al. Polysomnographic evaluation of the ipnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Med* 2001; 67: 695-699.
28. Francis AJP and Dempster RJW. Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficit: randomized trial. *Phytomedicine* 2002; 9: 273-279.
29. Coxeter PD et al. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1-trials. *Complement Ther Med* 2003; 11: 215-222.
30. Stevinson DR and Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med* 2000; 1: 91-99.
31. Vorbach EU et al. Therapie von Insomnien. Wirksamkeit und Verträglichkeit eine Baldrianpräparats. *Psychopharmakotherapie* 1996;3:109-115
32. Donath F et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33: 47-53.
33. Dorn M. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baldrian versus Oxazepam bei nichtorganischen und nichtpsychiatrischen Insomnien: Eine randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie. *Forschende Komplementärmedizin und Klassische Naturheilkunde* 2000;7:79-84
34. Ziegler G et al. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res.* 2002; 7: 480-6.
35. Rosecrans JA et al. Pharmacological investigation of certain *Valeriana officinalis* L. extracts. *J Pharm Sci.* 1961; 50: 240-4.
36. Willey LB et al. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol.* 1995; 37: 364-5.
37. Chan TYK. An assessment of the delayed effects associated with valerian overdose. *Int J clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 569.
38. Kuhlmann J et al. The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. *Pharmacopsychiatry.* 1999; 32: 235-41.
39. Menecier D et al. Hépatite aiguë et phytothérapie. *Presse Méd* 1999; 28: 966.
40. Macgregor FB et al. Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* 1989; 299: 1156-1157.

41. Whiting PW et al. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002; 117: 440-443.
42. Caldwell SH et al. Acute hepatitis with use of over-the-counter herbal remedies. *Va Med Q.* 1994; 121: 31-3.

UN ESTRATTO DELLE LINEE-GUIDA DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITA' SUI SISTEMI DI FITOVIGILANZA

Antonella Pieratti e Gioacchino Calapai -Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia – Università di Messina

Prefazione

Il consumo di erbe medicinali, sempre più diffuso in tutto il mondo, avviene in massima parte in regime di autoprescrizione. Ciò comporta un notevole rischio per i consumatori di prodotti erboristici poiché tali prodotti vengono ritenuti non dannosi dalla maggior parte della popolazione ed il loro uso quasi mai viene riferito al medico curante. Ad aggravare la situazione, anche quando il paziente informi il suo medico, contribuisce la scarsa dimestichezza che i medici hanno con il mondo delle piante medicinali. Un altro problema sottolineato ripetutamente anche dal nostro sito è quello della possibilità di contaminazione e/o adulterazione dei prodotti erboristici.

Tali problematiche insieme alle numerose segnalazioni di eventi avversi correlati con l'uso di erbe medicinali, provenienti dai centri nazionali di farmacovigilanza che partecipano al programma di controllo delle segnalazioni di eventi avversi da farmaci hanno ispirato le recenti "Linee-guida sul monitoraggio della sicurezza per i sistemi di farmacovigilanza delle erbe medicinali" emanate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Attualmente, la maggior parte degli eventi avversi segnalati sono attribuibili alla qualità del prodotto o ad un uso improprio dello stesso.

Obiettivo delle linee-guida è affiancare al problema della valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci anche quello che riguarda il profilo di sicurezza dei prodotti a base di erbe medicinali.

OBIETTIVI

Le linee-guida pongono l'accento sul sistema di segnalazione e sull'analisi delle cause delle reazioni avverse segnalate. In particolare vengono individuati alcuni obiettivi.

- Sostegno ai singoli stati membri, nel contesto del programma di Monitoraggio Internazionale del Farmaco dell'OMS, nel rafforzare l'attività di farmacovigilanza allo scopo di migliorare la sicurezza delle erbe medicinali;
- Rappresentare una guida tecnica in modo tale da fornire i principi generali per una efficace attività di farmacovigilanza nei confronti delle erbe medicinali e, dove essi non esistono, facilitare l'istituzione di centri di farmacovigilanza;
- Fornire le definizioni standard dei termini concernenti la farmacovigilanza ed il controllo di sicurezza delle erbe medicinali;
- Promuovere e rinforzare lo scambio di informazioni sulla farmacovigilanza ed il controllo della sicurezza delle erbe medicinali a livello internazionale;
- Promuovere un uso appropriato delle erbe medicinali.

PROSPETTIVE NEL CONTROLLO DELLA SICUREZZA DELLE ERBE MEDICINALI

Regolazione

La legislazione sulle erbe medicinali varia da paese a paese. Alcuni paesi hanno adottato una categorizzazione o suddivisione degli stessi preparati in composti di non-prescrizione o di prescrizione.

Quasi tutti i nuovi farmaci sono introdotti sul mercato come farmaci di prescrizione, cioè dispensabili dietro presentazione di ricetta medica. Nel periodo successivo alla commercializzazione viene in genere raccolto e valutato un volume significativo di dati sulla sicurezza provenienti anche da segnalazioni spontanee di eventuali reazioni avverse. Dopo qualche tempo essi possono anche essere riclassificati come farmaci per i quali non è necessaria la prescrizione, diventando così prodotti da autoprescrizione (prodotti da banco).

Nella gran parte dei paesi europei i prodotti a base di erbe medicinali rientrano direttamente in una categoria di non-prescrizione e quindi sono da considerarsi prodotti da automedicazione.

Controllo di qualità

Le buone pratiche di manifattura ed etichettatura sono misure essenziali per poter garantire la sicurezza e l'efficacia delle erbe medicinali. Una regolazione permissiva e controlli di qualità non efficienti possono essere responsabili di un'alta incidenza di reazioni avverse attribuibili a qualità scadente del prodotto, in particolare derivante da possibili adulterazioni e/o da contaminazioni con sostanze o residui potenzialmente tossici.

Farmacopee nazionali/regionali

Le informazioni sulle erbe medicinali sono raccolte nelle Farmacopee Nazionali. Esse definiscono le specifiche qualità e gli standard da rispettare per i materiali erbacei e per alcune preparazioni a base di erbe, quali gli oli essenziali e le polveri. L'utilizzo e l'inclusione dei materiali erbacei nelle varie farmacopee dipendono dalla disponibilità locale di questi prodotti (piante endemiche).

USO ADEGUATO DELLE ERBE MEDICINALI

Come già detto, in molti paesi europei il consumo di prodotti erboristici non richiede la prescrizione di una ricetta medica. Questi prodotti vengono quindi il più delle volte consigliati da non medici. Tra questi operano professionisti qualificati del settore sanitario come i farmacisti, ma anche figure non qualificate come appartenenti al settore sanitario.

E' auspicabile che chiunque prescriva erbe medicinali abbia un ruolo nel monitoraggio della loro sicurezza. Ad esempio la figura professionale dell'infermiere, in crescita in tutta Europa, se debitamente formata e informata sulle erbe medicinali, potrebbe portare un importante contributo.

Attualmente medici, infermieri e farmacisti, hanno una insufficiente conoscenza degli effetti delle piante medicinali e di come il loro uso possa influire sulla salute dei loro pazienti. Per esempio, poco diffuse sono le informazioni che riguardano le possibili interazioni tra erbe medicinali e farmaci assunti in concomitanza.

Manca da parte dei pazienti che utilizzano le erbe medicinali (spesso contemporaneamente ai farmaci) la consuetudine di riferirlo al proprio medico. In aggiunta a questa forma di omissione, spesso accade che in caso di un evento avverso, quasi mai viene considerata la possibilità che questo possa essere associabile all'assunzione di un'erba medicinale in quanto questa viene considerata naturale e quindi innocua. In letteratura ormai sono riportati numerosi casi di reazioni avverse. Un esempio, ormai noto è rappresentato dalle emorragie conseguenti all'uso concomitante di Gingko Biloba e farmaci che influenzano la coagulazione (farmaci antiaggreganti, farmaci anticoagulanti).

MONITORAGGIO DELLA SICUREZZA DELLE ERBE MEDICINALI

La fonte più importante di informazioni sulle reazioni avverse ai farmaci sono gli studi clinici e le segnalazioni spontanee sottoforma di case report, cioè una comunicazione volontaria e non sollecitata su un prodotto medicinale presente in commercio.

In molti paesi, gli erboristi e altre figure che dispensano erbe medicinali, non sono coinvolte in un sistema di farmacovigilanza e quindi non sono obbligate a segnalare le reazioni avverse. Sarebbe opportuno favorire il loro coinvolgimento.

REPORTS DA OPERATORI SANITARI

I sistemi di farmacovigilanza in genere raccolgono segnalazioni volontarie degli operatori sanitari (solo in alcuni paesi i medici hanno l'obbligo di segnalare). Le segnalazioni più complete sono quelle che provengono dal medico generico o dallo specialista. Essi hanno un rapporto diretto col paziente/consumatore, e sono a conoscenza della storia medica. Tuttavia, figure importanti sono anche i farmacisti e gli infermieri.

REPORTS DA CONSUMATORI

Il coinvolgimento dei consumatori riguardo la segnalazione di reazioni avverse dovrebbe essere valutato in modo positivo. Nel caso di prodotti di non prescrizione come le erbe medicinali spesso i consumatori possono rappresentare la sola fonte di informazioni. Purtroppo solo in alcuni paesi le autorità regolatrici contemplan questo coinvolgimento.

INDUSTRIE

Le industrie erboristiche possono rappresentare una fonte importante di informazione riguardo le reazioni avverse associate ai prodotti erboristici. In alcuni paesi (anche in Italia) è previsto il reporting da parte dell'industria.

Anche se i consumatori possono segnalare direttamente alle aziende o ai loro rappresentanti, questo non sempre avviene soprattutto per timore di un coinvolgimento in azioni legali. Un'altra fonte di contatto col consumatore deriva da una varietà di programmi dell'industria in cui le informazioni su possibili reazioni avverse vengono sollecitate direttamente; tali casi non riguardano le segnalazioni spontanee.

REPORT DA ALTRE FONTI

I problemi connessi con l'utilizzo di erbe medicinali potrebbero essere segnalati come casi di tossicità ai seguenti centri.

- *Centro Veleni Nazionale*. Nelle nazioni in cui non si hanno adeguate risorse e dove non è presente alcun centro di farmacovigilanza, un centro dei veleni potrebbe svolgere un ruolo centrale come centro di farmacovigilanza nel controllo di sicurezza delle erbe medicinali.
- *Centro Informazioni sul Farmaco* può anche essere un primo punto di contatto e può fornire delle informazioni cliniche. I centri nazionali di farmacovigilanza dovrebbero avere un contatto con tali centri.
- *Organizzazione dei Consumatori* riceve i reclami riguardo a qualunque tipo di prodotto sul mercato e può ottenere le informazioni relative alle erbe medicinali.
- *I Trials clinici* nonostante limiti riconosciuti (popolazione selezionata, numero di pazienti, periodo di osservazione limitato, etc.,) possono rappresentare una importante fonte di informazioni.

PRODOTTI A BASE DI ERBE E CONTROLLO DI SICUREZZA

Per ottenere un adeguato controllo di sicurezza sulle erbe medicinali sarebbe opportuno suddividere i prodotti erboristici in differenti categorie. Una possibile suddivisione potrebbe essere la seguente.

- Prodotti a base di erbe medicinali autorizzati alla commercializzazione:
 - erbe medicinali da prescrizione;
 - erbe medicinali da banco (prodotti di non prescrizione);
- Prodotti a base di erbe medicinali in fase di registrazione (fase di autorizzazione alla commercializzazione).

Le raccomandazioni su come registrare gli eventi avversi che accadono durante le prove cliniche dovrebbero seguire le linee-guida nazionali di Good Clinical Practice (GCP) valide per gli studi sui farmaci.

GLOSSARIO

Erbe medicinali: il termine comprende erbe, materiale erbaceo, preparazioni a base di erbe, prodotti con aggiunta di erbe.

Erbe: il termine comprende materiale vegetale grezzo, fiori, frutti, semi, gambi, legno, corteccia, radici, rizoma o altre parti della pianta, che possono essere interi, spezzettati o in polvere.

Materiale erbaceo: in aggiunta alle erbe si considerano le spremute fresche, gomme, oli essenziali, resine e polveri asciutte di erbe. In alcuni paesi, questi materiali possono essere trattati per mezzo di varie procedure locali, quali la cottura a vapore, la torrefazione o la cottura con l'aggiunta di miele, bevande alcoliche o altri materiali.

Preparazioni a base di erbe: è la base per i prodotti di erbe finiti e può includere materiale a base di erbe triturate o polverizzate, estratti, tinture ed oli. I preparati a base di erbe sono prodotti dall'estrazione, frazionamento, purificazione, concentrazione, o da altri processi fisici o biologici.

I prodotti di erbe finiti sono composti da una o più erbe. Se nel prodotto è presente più di un'erba, si può parlare di "prodotto di miscela di erbe". I prodotti di erbe finiti ed i prodotti di miscele di erbe possono contenere eccipienti oltre che gli ingredienti attivi. Tuttavia, i prodotti finiti o i prodotti di miscela di erbe che presentano sostanze attive chimicamente, compresi i residui sintetici e/o i costituenti isolati dai materiali erbacei, non sono da considerare come derivati dalle erbe.

SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI PERVENUTE ALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Francesca Menniti Ippolito - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, reparto di Farmacoepidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Un sistema di raccolta delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali è attivo da aprile 2002. La scheda può essere scaricata da internet e inviata via fax all'Istituto Superiore di Sanità.

Le schede pervenute fino a giugno 2005 sono 148.

Di seguito sono riportati alcuni dei segnali più significativi.

Tra i casi più gravi è stata segnalato un evento cardiaco manifestatosi con torsione di punta, tachicardia, e QT lungo in una paziente di 61 anni che aveva assunto due prodotti galenici contenenti 15 componenti tra cui ma-huang (efedra), fluoxetina, lassativi antrachinonici, piante ad attività diuretica e passiflora per una cura dimagrante. La reazione ha condotto a ricovero ospedaliero e la paziente è stata in pericolo di vita. Sulla fluoxetina c'è sufficiente letteratura per la torsione di punta, ma il dosaggio presente nel prodotto era basso ^[1]. L'efedra è stata associata a eventi cardiovascolari quali ipertensione, e *stroke*, infarto ed è nota per produrre aritmie anche fatali ^[2-4]. Il dosaggio presente in questo prodotto era esageratamente alto. Quindi questa paziente ha assunto una pericolosa associazione di sostanze vegetali e non, tra le quali quella che può più probabilmente essere la causa dell'aritmia è l'efedra. Questo caso pone l'accento sulle preparazioni galeniche, che vengono frequentemente associate alle diete dimagranti e che possono causare serissimi danni.

Da sottolineare che 10 segnalazioni hanno riguardato prodotti a base di propoli. In particolare, 9 segnalazioni erano relative a reazioni di tipo allergico. In Tabella 1 sono descritti in dettaglio i 9 casi. Da notare che 4 pazienti hanno dichiarato atopia o allergia non specificata, che sembrano essere condizioni predisponenti per le reazioni osservate. D'altra parte è nota l'allergenicità delle sostanze derivate dalle api ^[4,5].

Tabella 1. Descrizione delle reazioni avverse alla propoli

Anno reazione	Età/sexo	Reazione	Gravità/esito	Indicazioni	Note
2004	1 anno / M	Eczema atopico impetiginizzato e generalizzato, verosimilmente legato all'uso di pomata contenente propoli	Ospedalizzazione	Cicatrizzante per ferite e per alleviare il prurito	Dermatite atopica
2004	57 / F	Dispnea	Non indicato	Non ancora guarita	Non indicato
2003	43 / F	Edema lingua e gola	Non indicato	Afte in bocca	Non indicato
2003	48 / F	Ipertensione, edema della lingua, edema delle labbra	Pericolo di vita	Non indicato	Allergia non specificata, rechallenge positivo
2002	61 / F	Difficoltà digestiva con senso di pesantezza di stomaco dopo ingestione di propoli estratto	Non indicato	Leggero raffreddamento	Non indicato
2002	30 / M	Reazione allergica eritematosa	Ospedalizzazione	Mal di gola	Barbiturici per os (Epilessia)
2002	16 / M	Eritema polimorfo	Ospedalizzazione	Laringite	
2001	4 / M	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia

2001	5 / F	Crisi asmatica acuta	Non indicato	Sindrome influenzale	Atopia
------	-------	----------------------	--------------	----------------------	--------

Bibliografia:

1. Roe CM, Odell KW, Herderson RR. Concomitant use of antipsychotics and drugs that may prolong the QT interval. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:197-200.
2. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *NEJM* 2000;343:1833-38.
3. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theohardes TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clinic Proceedings* 2002;77(1):12-16.
4. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from ma huang- containing drink. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:437-9.
5. Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001;56:579.
6. Lombardi C, Battello M, Carusi A, Gargioni S, Passalacqua G. Allergy and skin diseases in musicians. *Allerg Immunol* 2003;35:52-5.

SEGNALAZIONE DI INTOSSICAZIONE DOVUTA A PRESENZA DI SALICILATI IN UN “ALIMENTO” A BASE DI PIANTE MEDICINALI. UN CASO CLINICO RIPORTATO ALL’ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Francesca Menniti Ippolito - Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, reparto di Farmacoepidemiologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Si riporta il contenuto di una segnalazione inviata dalla dott.ssa Paola Moro del Centro Antiveneni di Milano al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute dell’Istituto Superiore di Sanità. Il caso clinico riguarda una esofagite da reflusso occorsa in un bambino al quale era stato somministrato uno sciroppo a base di piante medicinali, all’interno del quale è stata riscontrata la presenza di salicilati.

Si segnala il caso di D.V.M., un bimbo di 3 anni ricoverato d’urgenza all’ospedale di Lanciano il 12//03/05 con quadro di shock ipovolemico.

Nel corso delle 24 ore precedenti aveva assunto soltanto uno sciroppo, **Freddo Baby Lemuria**, nella dose di circa 15 ml (5 ml per tre volte nella giornata). Questo prodotto era stato prescritto dalla pediatra per una affezione febbrile con interessamento delle alte vie respiratorie, probabilmente di origine virale, ed era la prima volta che il bimbo lo assumeva.

Verso sera il bimbo ha evacuato delle feci scure, ma la madre ha pensato che fossero normali e correlabili al colore dallo sciroppo somministrato.

Nella notte il bimbo ha presentato alcuni episodi di vomito ematico, è diventato ipotensivo e iporeattivo, ed è stato trasportato urgentemente in ospedale, dove è stato trattato per il grave quadro clinico di ipotensione e anemia.

Successivamente, è stata eseguita gastroesofogoduodenoscopia che ha rivelato la presenza di:

- ernia iatale da scivolamento;
- lesioni erosive ed una ulcera fibrinosa nel terzo inferiore dell’esofago (da reflusso gastroesofageo?);
- una piccola erosione duodenale isolata (non correlabile con un quadro di esofagite da reflusso).

Il piccolo paziente non aveva precedentemente manifestato sintomi correlabili ad una patologia da reflusso gastroesofageo, che non era stata, quindi, nè indagata nè diagnosticata.

Il bimbo aveva assunto nell’ultima settimana solo una dose di tachipirina (il giorno precedente l’episodio), farmaco per il quale non sono riportati effetti di gastrolesività.

Precedentemente aveva assunto delle supposte di Niflam in dose pediatrica per circa 1 settimana, l’ultima circa 15-20 gg prima di questo episodio.

Negli ultimi 15 giorni il paziente non aveva presentato disturbi ed era in buono stato di salute, sino all’insorgenza di una lieve sintomatologia da raffreddamento che il medico curante ha ritenuto di curare con un prodotto “non convenzionale”.

In seguito alla segnalazione di questo evento ho contattato l’azienda venditrice, Lemuria di Somma Lombarda (Va), e l’azienda produttrice, Sweba di Appiano Gentile (Co), del prodotto Freddo Baby , che hanno fornito la scheda di produzione dello sciroppo, mentre non sono state in grado di fornire indicazioni sulla titolazione dei principi attivi , per altro non richiesta dalla normativa vigente per i prodotti venduti come “alimento”.

Nella composizione sono presenti la *Spirea ulmaria* e il *Salix alba*, due specie note in fitoterapia per la loro azione anti infiammatoria e antipiretica dovuta alla presenza di salicilati.

Ho,quindi, sottoposto un campione del prodotto alla valutazione della prof.ssa Maria Laura Colombo, dell’Università di Torino, che da molti anni collabora con il Centro Antiveneni di Milano come consulente per le intossicazioni da esposizione a specie vegetali ed a preparati erboristici.

L’esame qualitativo ha confermato la presenza di salicilati; l’esame quantitativo è ancora in corso.

Considerando che il prodotto contiene salicilati, è possibile che svolga una azione lesiva, anche diretta, sulla mucosa gastrica , e che in questo caso possa aver contribuito all’aggravamento ed al sanguinamento delle lesioni, probabilmente causate dal reflusso gastro esofageo.

A prescindere dal caso clinico che ha portato all’esame dello sciroppo, ritengo, però, doveroso fare alcune considerazioni:

- **il prodotto viene venduto come “alimento”, ma consigliato, prescritto e pubblicizzato come un agente terapeutico;**
- **i salicilati presenti, a prescindere dalla concentrazione, potrebbero causare reazioni allergiche gravi in persone sensibili, che non vengono informate della presenza di questi**

principi attivi e potrebbero scegliere questo prodotto proprio perché diverso da un farmaco tradizionale;

- **i salicilati sono controindicati nel trattamento di patologie febbrili e virali nei bambini, per la sospetta associazione tra la loro somministrazione e la sindrome di Reye.**
- **il nome commerciale del prodotto e quello di altri prodotti della stessa linea, sottintendono una azione/indicazione terapeutica che non sembra coerente con una semplice funzione “alimentare”.**
- **la prescrizione di prodotti di medicina non convenzionale da parte di medici e pediatri avviene frequentemente senza una sufficiente conoscenza delle proprietà medicinali degli stessi, ma solo in base alle informazioni dei rappresentanti delle aziende produttrici.**

Allego la documentazione dell'esame svolto dall'Università di Torino; composizione del prodotto ed altra documentazione sulle specie utilizzate e sul caso clinico sono già disponibili al CAV di Milano per eventuali approfondimenti.

Cordiali saluti,

Paola Moro
Centro Antiveleni di Milano

Emorragia da Ginkgo biloba in un paziente dopo Artroplastica totale dell'anca

Antonella Pieratti e Gioacchino Calapai -Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia – Università di Messina

Ginkgo biloba è una pianta secolare di origine cinese. L'estratto delle foglie di Ginkgo biloba, utilizzato da millenni nella medicina tradizionale cinese, si sta sempre più diffondendo nel mondo occidentale. Numerose pubblicazioni indicano che è efficace nel migliorare la funzione cognitiva nei soggetti affetti da demenza senile e la circolazione periferica nei pazienti con claudicatio intermittens.

Gli effetti terapeutici della pianta sono da attribuire ai terpeni in essa contenuti, ed in particolare al ginkgolide B, che attraverso la sua azione antagonista nei confronti del fattore attivante le piastrine (PAF), riduce l'aggregazione delle piastrine e quindi la viscosità del sangue ^(1,2). L'azione antiaggregante, oltre ad essere sicuramente importante per l'attività terapeutica della pianta, sembra essere alla base di importanti effetti collaterali evidenziati negli ultimi anni da diverse segnalazioni di reazioni avverse manifestatesi in soggetti che si sono autocurati con Ginkgo biloba. La letteratura scientifica sull'argomento si è arricchita recentemente di una nuova segnalazione di sospetta emorragia da Ginkgo.

Un report che riguarda un caso di emorragia postoperatoria persistente dopo intervento di (THA) in una paziente che aveva assunto Ginkgo biloba è stato pubblicato sulla rivista The Journal of Arthroplasty (vol. 20 pp 125-126) da Andrei Bebbington, Rohit Kulkarni e Paul Roberts, un gruppo di ricercatori del Royal Gwent Hospital di Newport nel Galles.

Il caso riguarda una donna di 77 anni ricoverata per un comune intervento di artroplastica totale dell'anca. La donna ha dichiarato che nel periodo perioperatorio aveva assunto soltanto analgesici e aspirina. Il decorso post-operatorio è stato complicato da un persistente sanguinamento della ferita chirurgica. Nel tentativo di contrastare l'emorragia, a 10 giorni dall'intervento è stata sospesa la somministrazione di aspirina.

Nonostante ciò la paziente ha continuato a perdere sangue e per tale motivo è stata nuovamente ricoverata in ospedale. Qui le sono stati praticati alcuni esami di laboratorio che non hanno rivelato alcuna anomalia dei meccanismi della coagulazione. Tuttavia, riesaminata chirurgicamente, la sede dell'intervento rivelava la presenza di sangue accumulato ma senza una evidente rottura di nessun vaso sanguigno specifico.

La paziente, a cui è stato richiesto di ricordare se aveva assunto altri farmaci oltre gli analgesici e l'aspirina, ha allora rivelato di avere assunto, prima, durante e dopo l'intervento, un estratto di Ginkgo biloba alla dose di 120 mg al giorno, allo scopo di migliorare la sua attenzione. Sospesa l'assunzione di Ginkgo biloba, il sanguinamento della ferita si è gradualmente ridotto per poi fermarsi a distanza di 10 settimane dall'intervento.

Come abbiamo già più volte sottolineato in questo sito, numerose sono le segnalazioni di emorragie conseguenti all'uso di Ginkgo biloba. Tra i casi rintracciabili in letteratura, un caso di emorragia spontanea ⁽³⁾ in un uomo di 70 anni è stato segnalato 1 settimana dopo l'inizio del trattamento con estratto di Ginkgo alla dose di 40 mg. Un caso di emorragia subaracnoidea non identificabile con altri fattori scatenanti in un uomo di 61 anni che aveva preso 40 mg di estratto di Ginkgo per 3 o 4 volte al giorno ⁽⁴⁾. E ancora, l'uso prolungato di estratto di Ginkgo è stato associato alla comparsa di emorragia subdurale bilaterale in una donna di 33 anni ⁽⁵⁾ e ad emorragia cerebrale in un'altra di 72 anni ⁽⁶⁾.

Da una valutazione dei case report finora pubblicati emerge chiaramente la controindicazione dell'uso di Ginkgo biloba in associazione con l'aspirina o con la ticlopidina o altri farmaci antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti. Inoltre è anche evidente che le manifestazioni emorragiche da Ginkgo biloba, poiché si verificano con dosi di estratto che rientrano nel range di dosi clinicamente efficaci, non sono causate da sovradosaggio e devono pertanto essere considerate vere e proprie reazioni avverse, prevedibili quando la pianta è associata a determinati farmaci e a quanto pare anche frequenti.

Bibliografia

1. Chung KF et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. Lancet 1987; 1: 248.
2. Woerdenberg HJ et al. Adverse Effects of Herbal Drugs. Berlin, Germany. Springer-Verlag, 1997; 51-66.
3. Rosenblatt M Mindel J. Spontaneous hyphaema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. N Engl J Med 1997; 336: 1108.
4. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with ginkgo biloba. Lancet 1998; 352:36.
5. Rowing J Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural haematomas associated with chronic ginkgo biloba ingestion. Neurology 1996; 46:1775.
6. Gilbert GJ. Ginkgo biloba. Neurology 1997; 48:1137.
7. Kim YS et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and ginkgo biloba extract (EGb 761). Thromb Res 1998; 91:33.

Un caso di epatite acuta da Aloe Vera

(Giacchino Calapai - Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia, Università di Messina)

Recentemente un gruppo di ricercatori guidato dal medico tedesco Christian Rabe, del Dipartimento di Medicina dell'Università di Colonia, ha pubblicato su *World Journal of Gastroenterology* (gennaio 2005, volume 11: pp 303-304) un caso clinico che riguarda una donna di 57 anni ricoverata in ambiente ospedaliero con una sintomatologia caratterizzata da ittero, prurito, disturbi gastrointestinali e dolore alla palpazione del quadrante addominale superiore destro in corrispondenza del fegato. La raccolta dei dati anamnestici non ha rivelato alcuna patologia epatica precedente. Circa 4 settimane prima del ricovero la paziente aveva cominciato ad assumere tavolette di un integratore contenente 500 mg di Aloe vera (o Aloe *Barbadensis*) insieme a zinco e vitamina C allo scopo di combattere l'invecchiamento. L'ecografia epatica mostrava una ridotta ecogenicità. Gli esami di laboratorio rivelavano alterazioni di parametri che indicano danno epatico: aumento della bilirubina, delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, della gamma-glutamilttransferasi (GGTP). Gli esami sierologici dei markers per l'epatite di tipo A, C ed E erano negativi. Erano presenti immunoglobuline anti-epatite B. Alla biopsia epatica si evidenziavano infiltrati portalici costituiti da linfociti, cellule plasmatiche, granulociti eosinofili, segni di necrosi e stasi biliare. Dopo la sospensione dell'Aloe la paziente è tornata asintomatica nel corso di una settimana. I livelli di bilirubina si sono normalizzati nel corso di alcuni mesi mentre i livelli di transaminasi si sono ridotti dopo due settimane per tornare vicino a quelli normali circa un anno dopo l'episodio acuto.

L'Aloe vera contiene diversi alcaloidi i quali possono inibire o attivare gli enzimi del citocromo P450 e del metabolismo dell'alcool, tuttavia gli autori della pubblicazione ritengono che il caso in questione possa essere stato causato piuttosto da una reazione di tipo idiosincrasico con meccanismo di tipo immunologico (reazione di ipersensibilità). Questa ipotesi, è supportata dal riscontro ecografico di infiltrati di eosinofili negli spazi periportalici e da note evidenze di reazioni di ipersensibilità all'Aloe nell'uomo e dalle note interazioni della pianta con il sistema immunitario. L'Aloe vera è una pianta medicinale tra le più diffuse e si ritiene possieda una grande varietà di effetti: antinfiammatori, analgesici, antitumorali e anche antiinvecchiamento. Le proprietà dell'Aloe vera sono stati spiegate con differenti meccanismi d'azione. Ha un'azione anti-ossidante, inibisce l'enzima ciclo-ossigenasi (fondamentale nella cascata dell'infiammazione), possiede attività modulanti il sistema immunitario. Non esiste una prova definitiva della efficacia clinica degli effetti descritti. Prodotti a base di Aloe sono tuttavia comunemente utilizzati come lassativi.

Questa è la prima descrizione di un caso di epatite da Aloe vera. A far propendere definitivamente gli autori della pubblicazione per la responsabilità della pianta nel produrre il quadro clinico sono stati la mancanza di diagnosi alternative ed il rapido miglioramento dopo la sospensione dell'assunzione di Aloe.

Tussilago petasites (Farfaraccio) per la cura della rinite allergica?

(Daniela Crupi e Gioacchino Calapai - Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia, Università di Messina)

Nel numero 130 del Dicembre 2004 sulla rivista Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery è stato pubblicato il resoconto di uno studio clinico condotto in doppio cieco sugli effetti di un estratto della pianta Tussilago petasites in pazienti affetti da rinite di origine allergica. La pianta, meglio conosciuta in Italia con il nome volgare di Farfaraccio, contiene tra i principi attivi derivati terpenici e alcaloidi pirrolozidinici. Gli estratti di Farfaraccio sono stati utilizzati nella medicina popolare per curare oltre che la rinite allergica (febbre da fieno), l'asma, l'emicrania, come spasmolitico i disturbi del tratto uro-genitale, del tratto gastro-intestinale e della colecisti. L'estratto, denominato Butterbur (nome anglosassone del Farfaraccio) Ze339, è stato investigato dal gruppo condotto dal Dott. Andreas Schapowal della Clinica Allergologica svizzera di Landquart e dal Gruppo di Studio Petasites. L'estratto Butterbur Ze339, ottenuto dalle foglie e dalle radici della pianta, è stato studiato su 186 pazienti suddivisi in tre gruppi due trattati con una dose differente di estratto e il terzo trattato con placebo per un periodo di due settimane consecutive. I criteri di inclusione nello studio prevedevano che i soggetti dovessero presentare rinite allergica confermata dalla positività ai test cutanei. Butterbur Ze339 ha determinato un miglioramento statisticamente significativo e dose-dipendente dei sintomi, valutati mediante una scala di valutazione clinica, a partire dal 7° giorno. Durante lo studio non sono emersi particolari effetti collaterali. I risultati pubblicati dal gruppo di ricercatori svizzeri appaiono interessanti e indicano che il farfaraccio potrebbe essere di qualche utilità nei moltissimi pazienti affetti dalla fastidiosa rinite allergica. Tuttavia, fa nascere qualche riserva sul possibile uso del Farfaraccio il dato che l'uso della pianta sia stato recentemente sconsigliato poiché è noto che gli alcaloidi pirrolozidinici hanno attività epatotossica-epatocarcinogena.

TE' VERDE ED EPATITE

Loredana Gambardella e Lidia Sautebin, Dipartimento di Farmacologia Sperimentale, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli Federico II.

Il Té verde è un té ottenuto dalle foglie di *Camelia Sinensis* (fam. *Teaceae*), un albero di 5-10 metri originario del sud est asiatico (Birmania) e coltivato in India, Giappone, Cina, Africa e sud America. A differenza del normale té esso è ottenuto da foglie leggermente torrefatte dopo la raccolta, quindi arrotolate a mano e seccate a fuoco dolce in modo da distruggere gli enzimi e quindi evitare ogni successiva fermentazione. Pertanto il té mantiene il suo colore verde durante il processo di essiccamento.

In Francia sono stati segnalati 17 casi di attacchi di epatite citolitica, a volte gravi, 9 dei quali in pazienti che avevano assunto un prodotto fitoterapico costituito da un estratto idroalcolico forte di té verde. Tale estratto, denominato EXOLISE®, era commercializzato dal 1999 ed era impiegato come coadiuvante dei regimi dimagranti. Per questo motivo nel marzo 2003 la Commissione Nazionale di Farmacovigilanza ha esaminato 13 specialità farmaceutiche contenenti té verde sottoforma di estratto idroalcolico, di foglie, di estratto acquoso o destinato alla preparazione di tisane., il Direttore Generale dell'Afssaps ha deciso quindi, su consiglio della Commissione di Farmacovigilanza, come misura preventiva, di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità farmaceutica EXOLISE®. Per tale motivo il 3 aprile 2003 si è avuto il ritiro di tutti i lotti del prodotto presenti in commercio, ed è stata inviata una nota informativa ai farmacisti nelle cui farmacie era presente un laboratorio per la preparazione di prodotti fitoterapici.

L'Afssaps ha comunque sottolineato che la sua decisione riguardava esclusivamente l'EXOLISE® e non altri prodotti a base di té verde, per cui non veniva messo in discussione l'uso tradizionale del té verde in fitoterapia o nell'alimentazione. L'EXOLISE® (estratto idroalcolico forte di foglie di té verde), infatti, a differenza di altri preparati a base di té verde (estratto molle idroalcolico, estratto acquoso e polvere di foglie), veniva ottenuto con una particolare e differente modalità.

Nello stesso periodo anche le autorità sanitarie spagnole avevano sospeso l'autorizzazione all'immissione in commercio dell' EXOLISE® a causa della comparsa in Spagna di 4 casi di attacco epatico in pazienti trattati con questo preparato, per cui il 7 aprile 2003 sono stati ritirati i lotti di questa specialità. Anche il laboratorio responsabile della preparazione della specialità fitoterapica ha preso la decisione di sospendere la commercializzazione del prodotto in tutti i paesi in cui esso veniva venduto.

L'Afssaps riporta in una nota che tale laboratorio ha presentato, nella primavera 2004, al gruppo di studi

preclinici, i risultati di studi condotti su animali, precisando che tali studi erano stati condotti su una sola specie, il ratto. Dopo la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio del preparato sono stati effettuati 2 studi *in vivo* ed uno *in vitro* su epatociti.

Considerati tutti i risultati preclinici disponibili si è comunque deciso che non era possibile revocare la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'EXOLISE®.

POTENZIALI INTERAZIONI FARMACOCINETICHE TRA IPERICO E FARMACI TRADIZIONALI

(Salvatore Giorgio Cicirello, Assessorato per la Sanità Regione Sicilia, Ufficio di Farmacovigilanza, Dipartimento IRS)

(Sul British Medical Journal ⁽¹⁾ è stata recentemente pubblicata una revisione sistematica dei trial clinici che hanno preso in esame le possibili interazioni dell'iperico con i farmaci tradizionali. Data l'importanza di tale argomento è stata fatto un ampio riassunto del lavoro)

Con l'espandersi dell'utilizzo di prodotti ⁽²⁾ per la salute di origine naturale (erbe medicinali, vitamine ed integratori), i clinici ed i ricercatori hanno posto attenzione alla possibilità che tali prodotti possano interagire con farmaci prescritti nella pratica comune ed alterarne il metabolismo. Studi "case report" e trias clinici hanno messo in risalto che l'iperico (*Hypericum perforatum*) causa importanti interazioni che possono produrre reazioni avverse o fenomeni di resistenza.

I dati sono stati recuperati attraverso una ricerca sulle seguenti banche dati (dal principio fino ad Aprile 2004): AMED, CINAHL, E-Psyche, CISCOP, (fino al Dicembre 2002), Cochrane CENTRAL, Medline, il National Research Register (Regno Unito), ClinicalTrials.gov (Stati Uniti) e da un'indagine bibliografica. Due revisori hanno lavorato indipendentemente ed in duplicato, identificando gli abstracts più rilevanti, determinandone l'eleggibilità dopo aver esaminato i lavori completi e risolvendo eventuali disaccordi (attraverso consensi o arbitrati). In tal modo sono stati considerati eleggibili i clinical trial randomizzati prospettici che esaminavano gli effetti dell'iperico sul metabolismo di un farmaco tradizionale. La valutazione qualitativa degli studi si è basata sull'esame del disegno dello studio, delle procedure di reclutamento dei partecipanti, sull'inclusione di un gruppo di controllo, sull'uso del placebo e sulle dimensioni del campione. Sono stati valutati gli studi sia per somministrazione singola di iperico sia che in condizioni di steady state (l'assunzione prolungata del fito-terapico accresce la probabilità di un'interazione).

La grandezza dell'interazione tra iperico e farmaci tradizionali è stata valutata attraverso la differenza dell'AUC del farmaco prima e dopo l'assunzione dell'iperico.

Risultati

Sono stati considerati 22 studi (pubblicati tra il 1999 e l'aprile 2004) che hanno coinvolto una media di 12 pazienti (deviazione standard 5). Cinque studi hanno arruolato pazienti che necessitavano dei farmaci per motivi di salute; gli altri hanno reclutato pazienti sani.

Due studi hanno preso in esame sia gli effetti di dosi singole che gli effetti allo steady state. Due studi hanno esaminato esclusivamente metaboliti minori. La durata media degli studi in condizioni di steady state è stata di 17 giorni (deviazione standard =11.5 ; range 3 – 56). In sette studi ai partecipanti è stato somministrato l'iperico in concomitanza con farmaci tradizionali..

Quindici trial hanno valutato la preparazioni di iperico allo scopo di determinare se il dosaggio in esame fosse quello veramente contenuto nel prodotto.

Conclusioni

Questa revisione sistematica dimostra che l'iperico può ridurre la bio-disponibilità sistematica di molti farmaci tradizionali. Tuttavia gli studi hanno i seguenti difetti:

- Troppi pochi pazienti coinvolti per cui molti dei risultati sono inconcludenti, inoltre nessuno studio ha avuto un'ampiezza tale da permettere un'analisi approfondita dei sottogruppi.

- Presenza di bias notevoli (randomizzazione, reclutamento nascosto dei pazienti, l'inclusione del gruppo di controllo, trattamento in cieco).
- Variabilità dei metodi con un inappropriato utilizzo degli standard comunemente utilizzati nella pratica di ricerca.

Tuttavia questa è la prima revisione sistematica che ha analizzato l'interazione tra farmaci ed erbe medicinali.

Lavori utilizzati per la revisione sistematica

- Mathijssen RH et al. Effects of St John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1247-9.
- Markowitz JS et al. Effect of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000;66:PL133-9.
- Burstein AH et al. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:605-12.
- Durr D et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:598-604.
- Piscitelli SC et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000;355:547-8.
- Mai I et al. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:819-22.
- Hebert MF et al. Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:89-94.
- Bauer S et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:203-11.
- Hall SD et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:525-35.
- Jiang X et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:592-9.
- Johne A et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:46-54.
- Wang Z et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:317-26.
- Wang Z et al. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:414-20.
- Markowitz JS et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-4.
- Dresser GK et al. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:41-50.
- Roby CA, Dryer DA, Burstein AH. St John's wort: effect on CYP2D6 activity using dextromethorphan-dextrorphan ratios. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:530-2.
- Wenk M, Todesco L, Krahenbuhl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, n-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:495-9.
- Sugimoto K et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:518-24.
- Pfrunder A et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:683-90.
- Wang LS et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:191-7.
- Morimoto T et al. Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:95-101.
- Johne A et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:338-45.

Bibliografia

1. Mills et al. Interaction of St John's wort with conventional drugs: a systematic review of clinical trials. *BMJ* 2004; 329: 27-30.

2. Thomas KJ, Nicholl JP, Coleman P. Use and expenditure on complementary medicine in England: a population based survey. *Complement Ther Med* 2001;9:2-11.

EFFICACIA E SICUREZZA DELLE ERBE MEDICINALI: ANALISI DEI DATI TRATTI DA UNA RECENTE REVIEW

Marianna Gentile e Giovanni Polimeni – Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina.

Le erbe sono da secoli usate per migliorare la salute e nella cura di un gran numero di malattie ed attualmente circa l'80% dei trattamenti, nei paesi in via di sviluppo, prevede l'uso di erbe per curare, prevenire, diagnosticare patologie o come integratori dietetici⁽¹⁾.

Il notevole e crescente consumo di erbe medicinali è legato alla loro disponibilità sul mercato, al fascino della pubblicità ed all'intramontabile bisogno umano di sentirsi confortato dal "contatto" con la natura. Di qui la necessità di una esatta visione riguardo ai rischi di tossicità che i principi attivi presenti nelle erbe (intere o parti di esse) possono comportare, a seguito di un loro uso non adeguato e di una efficacia e sicurezza spesso non realmente garantite⁽²⁾. Grande e incontrollato è, poi, il mercato delle erbe via internet, cui sempre più utenti si rivolgono, fiduciosi della bontà di tutto quello che, confezionato ed etichettato, è ritenuto sicuro, a maggior ragione essendo di origine naturale⁽³⁾. Il 59% degli adulti americani crede (erroneamente) che una qualche organizzazione governativa sia incaricata di approvare la commercializzazione di erbe ed integratori⁽⁴⁾.

Alla luce di queste considerazioni, l'1 Aprile 2004, sull'*American Journal of Medicine* (2004;116:478-485) è stata pubblicata una esaustiva review, a cura di Stephen Bent e Richard Ko, la cui stesura è stata ultimata nel Marzo del 2003, relativa alle erbe di più comune impiego negli USA. Gli autori, prendendo atto dei dati emersi da numerosi studi epidemiologici, riportano che circa un quarto della popolazione adulta fa uso di erbe per curare malattie, anche croniche e gravi, o per migliorare la salute. L'accento su tale aumento è messo anche dall'andamento dei dati annuali di vendita dei fitoterapici (da 1 miliardo di dollari nel 1994 a 4 miliardi nel 1998)⁽⁵⁾. Tutto ciò contrasta con le limitate informazioni circa l'efficacia e la sicurezza dei prodotti erboristici, la carenza di studi relativi alla farmacologia ed alle possibili interazioni con altre erbe o farmaci concomitanti.

Una importante parte del lavoro dei due autori consiste nella ricerca e valutazione delle reviews sistematiche disponibili sull'efficacia delle 10 erbe più comunemente usate negli USA (tabella 1).

Tabella 1. Efficacia delle 10 erbe più usate (Tratta dal lavoro di Bent e Ko)

Erba	Indicazione comune	Efficacia: Review sistematiche	Efficacia: conclusioni relative	Commenti
Echinacea	Infezioni alte vie respiratorie	SI	Sei studi su otto riportano risultati positivi, tuttavia la loro difformità non consente una metanalisi.	Due successivi studi sul trattamento e prevenzione non hanno dimostrato benefici.
Aglio	Ipercolesterolemia	SI	Riduzione del colesterolo totale dal 4% al 6% (conc. plasmatica ridotta di 0,41 mmol/L, 95% CI, 0,66-0,15)	L'inclusione di 5 nuovi studi e l'esclusione di quelli qualitativamente più scadenti ha ridotto la % di efficacia rispetto al 9-12% delle reviews precedenti
Ginkgo biloba	Demenza, Disturbi cognitivi	SI	Miglioramento del 3% secondo la scala di valutazione dell'attività cognitiva	Sono auspicabili studi più ampi, dati i problemi metodologici degli studi considerati

			nella malattia di Alzheimer	
Serenoa Repens	Iperplasia prostatica benigna	SI	Il rischio relativo riferito al miglioramento dei sintomi urinari riportati dai pazienti è stato del 1.72 (95%CI, 1.21 - 2.44)	Dei tre piccoli studi non inclusi nella review, solo uno conferma i benefici. Uno studio più ampio è in corso.
Ginseng	Performance fisica	SI	Nessuna efficacia	Dei sette studi considerati, i quattro più recenti non hanno individuato alcun miglioramento
Estratto di semi d'uva (Vitis Vinifera)	Insufficienza venosa	NO	N/A	N/A
The verde	Cancro	NO	N/A	N/A
Iperico	Depressione	SI	Il 56% dei pazienti trattati con Iperico ha risposto alla terapia rispetto al 25% con placebo	Due recenti trials non hanno evidenziato benefici nella depressione maggiore suggerendo un possibile impiego del farmaco solo nel trattamento dei sintomi lievi o moderati
Mirtillo	Acuità visiva	NO	N/A	N/A
Aloe	Dermatiti- lesioni cutanee (uso topico)	SI	Evidenze limitate	Due studi su pazienti con dermatiti indotte da radiazioni non hanno riportato risultati positivi. Uno studio ha evidenziato una attività cicatrizzante più rapida, un altro più lenta
N/A = Non applicabile				

Di queste erbe, solo 4 (Aglione, Ginkgo biloba, Serenoa Repens ed Iperico), forniscono evidenze di efficacia basate su dati statisticamente significativi, mentre la validità dei circa 20.000 prodotti erboristici disponibili⁽⁶⁾, non è spesso suffragata da alcuna sperimentazione clinica controllata e randomizzata (RCT). Nell'esaminare sistematicamente gli studi clinici, gli autori hanno tenuto conto sia della diversità metodologica che dell'attendibilità degli studi più vecchi rispetto a quelli più recenti.

Aglione

Una recente raccolta di cinque lavori sull'impiego dell'Aglione nell'ipercolesterolemia⁽⁷⁾, dimostra che questo riduce i livelli di colesterolo totale dal 4% al 6% in più del placebo, dati che smentiscono quelli dei due precedenti studi che assegnavano valori percentuali più alti (dal 9% al 12%)^(8,9). Una riduzione del livello ematico di colesterolo dal 4% al 6% equivale a quella ottenuta con un'opportuna dieta alimentare⁽¹⁰⁾ e si allontana molto da quella ottenibile attraverso l'uso di statine (dal 17% al 32%). Il principio attivo dell'Aglione è un composto dello zolfo contenente allicina, che ha azione inibente sul 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, deputato alla sintesi del colesterolo⁽¹¹⁾.

Ginkgo biloba

Due reviews sistematiche sull'uso di Ginkgo biloba (GB) nel trattamento della demenza hanno concluso che gli effetti nel rallentarla sono migliori rispetto al placebo⁽¹²⁻¹³⁾. Una terza review ne conferma l'efficacia, ma sottolinea anche alcuni limiti metodologici e suggerisce il ricorso a nuovi e più ampi studi⁽¹⁴⁾. Riunendo i risultati di precedenti studi, una review conclude che l'uso di GB porta ad un miglioramento del 3%, calcolato tramite la Scala Cognitiva della Malattia di Alzheimer⁽¹²⁾, valore comparabile a quello ottenuto con l'uso di tacrina⁽¹⁵⁾. Un recente e molto accurato RCT sul GB non riscontra un'effettiva azione di miglioramento della funzione cognitiva nell'anziano in assenza di demenza⁽¹⁶⁾. I principi attivi del GB sono soprattutto terpenoidi e flavonoidi. I flavonoidi hanno azione antiossidante e favoriscono la circolazione cerebrale e periferica attraverso una vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico. I terpenoidi inibiscono il legame del fattore attivante le piastrine che, di norma, è un potente mediatore dell'infiammazione⁽¹⁷⁾.

Serenoa Repens

Sebbene i precedenti studi sulla Serenoa Repens siano limitati come durata e nelle valutazioni dei risultati, una recente review conferma miglioramenti sui sintomi di patologie a carico del tratto urinario e sulla circolazione⁽¹⁸⁾. Due studi, separatamente, hanno evidenziato per questa erba una efficacia paragonabile alla finasteride^(19,20). Dei tre successivi studi più piccoli condotti⁽²¹⁻²³⁾, solo uno riporta risultati statisticamente validi sul miglioramento dei sintomi urinari⁽²¹⁾. E' in corso, attualmente, su questa erba un grosso studio che prevede di essere ultimato entro l'anno⁽²⁴⁾.

L'estratto di Serenoa Repens contiene principalmente acidi grassi liberi ed, in piccola parte, steroli compresi i beta-sitosteroli. Il meccanismo d'azione di tali estratti non è noto, ma viene ipotizzata per essi un'attività antinfiammatoria, un effetto antiandrogenico ed un'azione inibente sia il 5-alfa-reduttasi che il fattore di crescita⁽¹⁷⁾.

Iperico

L'iperico è stato sottoposto a 5 studi dai quali risulta avere un'azione favorevole nel trattamento della depressione⁽²⁵⁻²⁹⁾. Un confronto fra l'iperico e l'imipramina, un antidepressivo triciclico, attribuisce all'erba una maggiore attività e minori effetti collaterali⁽³⁰⁾. Due recenti RCT condotti negli Stati Uniti non hanno trovato che l'iperico abbia attività sulla depressione maggiore^(31,32) ma solo sulle forme della malattia lievi e moderate, e che i precedenti studi presentavano dei problemi metodologici. I principi attivi di tale pianta sono l'ipericina e l'iperforina, che inibiscono il reuptake delle monoammine, tra cui la serotonina, la noradrenalina, la dopamina e gli aminocidi neurotrasmettitori gamma-aminobutirrico e glutammato⁽³³⁾.

L'efficacia relativa alle altre 6, delle 10 erbe più usate, non è sufficientemente dimostrata.

Una review ha preso in esame 8 studi sull'efficacia dell'**Echinacea** nel raffreddore comune⁽³⁴⁾ e sebbene 6 studi riportino risultati positivi, le differenze nei disegni degli studi e nei metodi di rilevamento degli outcome rendono imprecisa la valutazione di efficacia. Due RCT placebo-controllati sull'Echinacea nel trattamento del raffreddore comune condotti su 148 studenti negli USA⁽³⁵⁾ ed un altro sulla prevenzione del medesimo, su 109 pazienti adulti di una clinica tedesca⁽³⁶⁾, non hanno riscontrato benefici. Malgrado le scarse conferme di efficacia, il consumo di questa erba è tanto elevato (da sola rappresenta il 10% del mercato) da aver spinto l'OMS a dichiararla a rischio di estinzione. Nel 2004, successivamente alla review di Bent e Ko, è stato pubblicato un lavoro di Yale e coll. sull'impiego dell'Echinacea (Archives of Internal Medicine 2004; 164:1237-1241), condotto su una popolazione uniforme di 128 pazienti. Da questo non è emersa alcuna evidenza di efficacia, rispetto al placebo. Gli Autori precisano che i risultati potrebbero dipendere dall'esiguità del campione e auspicano ulteriori studi sull'erba.

Le reviews sistematiche sul **Ginseng**⁽³⁷⁾ e sull'**Aloe**⁽³⁸⁾ non hanno trovato per queste evidenti benefici nel trattamento di alcuna patologia. Ugualmente, non è dimostrabile l'efficacia per le altre tre erbe: estratto di semi di **Vitis Vinifera**, **Tè verde** e **Mirtillo**, per le quali non esistono reviews pubblicate.

Le erbe usate nel **trattamento sintomatico della menopausa**, pur non essendo tra le 10 erbe più usate, sono destinate a guadagnare popolarità dato che i benefici della terapia ormonale sostitutiva sono oggi messi in discussione⁽³⁹⁾. Una recente review, condotta sulle erbe utilizzate nel trattamento sintomatico della menopausa, ha concluso che solo una, la **Cimicifuga racemosa**, sembra essere efficace nelle vampate; infatti dei 4 RCT condotti, 3 hanno dato risultati positivi⁽⁴⁰⁾. Tuttavia, nessuno studio è durato più di 6 mesi e gli autori ipotizzano una possibile stimolazione indotta dall'erba sull'endometrio e sulla ghiandola mammaria⁽⁴⁰⁾. I principi attivi ed il meccanismo d'azione della Cimicifuga non sono noti.

Se l'evidenza di attività di queste 10 erbe più usate è limitata, ancor più o nulla lo è quella per gli altri 20.000 prodotti erboristici disponibili in commercio negli USA⁽⁶⁾.

La situazione non è migliore per le erbe di provenienza cinese; infatti, una review recente sulle erbe Cinesi, utilizzate nella cura di malattie respiratorie, ha trovato che per esse esistono prove di efficacia molto limitate⁽⁴¹⁾. Un'altra estesa review di RCT pubblicati su riviste di medicina tradizionale cinese, mette in risalto le molte pecche nelle metodologie di parecchi di questi studi, inclusi rilevamenti e controlli inadeguati, nessuna informazione su sospensione del trattamento e inadeguate analisi statistiche⁽⁴²⁾.

Nella review si affronta anche il problema della variabilità e incoerenza nelle concentrazioni dei vari composti chimici organici (alcaloidi, tannini, terpeni, flavonoidi, steroli, acidi grassi, glicosidi, saponine) presenti, spesso simultaneamente, negli estratti. E' noto infatti che le diverse metodologie di estrazione (a secco o a caldo), i fattori ambientali e climatici, fattori genetici, contaminazioni del terreno di coltura, condizionano la concentrazione in principi attivi, talvolta indicando i produttori a manipolare i loro prodotti per ottenere l'esatta concentrazione dei principi attivi di interesse (es. l'iperforina aggiunta all'estratto di iperico).

Il problema si complica con le partite di erbe provenienti da paesi in cui le colture sono poco controllate o, ancor più, con le invadenti formule della medicina cinese, che utilizza anche prodotti di origine animale e minerali⁽¹⁷⁾, di cui si ignora l'esatta composizione, perché non riportata o in lingua originale (es. il mandarino).

Causa di tanta poca chiarezza è la regolamentazione non idonea che riguarda le erbe medicinali. In USA, infatti, le erbe sono ritenute integratori alimentari e sono soggette a regolamentazione secondo il Dietary Supplement Health and Education Act del 1994, che non prevede l'obbligo per i produttori di fornire prove di efficacia e sicurezza per l'approvazione da parte dell'FDA alla commercializzazione dei loro prodotti⁽⁴³⁾. Inoltre, per ritirare un prodotto erboristico dal commercio è l'FDA che dovrebbe farsi carico legale per dimostrarne la non sicurezza. La legge americana non richiede ai produttori neanche la notificazione delle ADR da uso dei loro prodotti erboristici all'FDA⁽⁴⁴⁾.

Per quanto riguarda la sicurezza, la review riporta vari studi sulle significative incidenze di effetti collaterali seri e a volte letali, legati all'uso di erbe, che colpiscono anche pazienti in buona salute⁽²⁾, o ad interazioni tra queste e farmaci (tabella 2). Una recente casistica ha riguardato 104 donne, che dopo aver fatto uso di erbe cinesi per perdere peso, contenenti Aristolochia fangchi, ha sviluppato una nefropatia⁽⁴⁵⁾. Tale erba si è rivelata anche carcinogena. Un integratore alimentare, contenente l'erba yohimbina, in aggiunta a norefedrina, sodio usniato, caffeina e 3,5-diiodotironina, ha causato epatotossicità in 7 pazienti⁽⁴⁶⁾. Recentemente, infine, la popolare erba Kava Kava è stata associata a danni epatici, inclusi casi di trapianti ed un decesso⁽⁴⁷⁾. Anche per l'Efedra diversi studi hanno segnalato alte incidenze di ADR a carico del sistema cardiocircolatorio⁽⁴⁸⁾, tanto che l'erba è stata bandita dal commercio.

Effetti collaterali possono essere causati anche da contaminanti, come riportato da uno studio su 260 medicine asiatiche, da cui è risultato che il 25% di esse conteneva alti livelli di metalli pesanti (piombo, mercurio e arsenico) e che un altro 7% conteneva prodotti farmaceutici non dichiarati, aggiunti illegalmente⁽⁴⁹⁾.

Tabella 2. Interazioni erbe-farmaci pubblicate in letteratura ⁽⁵⁰⁾		
Erba	Farmaci	Effetto della interazione
Aglio	Warfarina	Emorragia, aumento dell'INR
	Clorpropamide	Ipoglicemia
Ginkgo biloba	Warfarina	Emorragia
	Aspirina	Emorragia
	Diuretici tiazidici	Aumento della pressione arteriosa
	Trazodone	Aumento della sedazione
Ginseng	Warfarina	Diminuzione dell'INR
	Fenelzina	Insonnia, cefalea, tremori, mania
Kava	Alprazolam	Sedazione
Iperico	Amitriptilina	Riduzione conc. plasmatica

Ciclosporina	Riduzione conc. plasmatica
Digossina	Riduzione conc. plasmatica
Indinavir	Riduzione conc. plasmatica
Nefazodone	Effetti da eccesso di serotonina a livello centrale
Contraccettivi orali	Alterazioni flusso mestruale
Paroxetina	Effetti da eccesso di serotonina a livello centrale
Fenprocumone	Riduzione conc. plasmatica
Sertralina	Effetti da eccesso di serotonina a livello centrale
Teofillina	Riduzione conc. plasmatica
Warfarina	Diminuzione dell'INR

Bibliografia

1. Gesler WM. Therapeutic landscapes: medical issues in light of the new cultural geography. *Soc Sci Med.* 1992;34:735–746.
2. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am J Med.* 1998;104:170–178.
3. Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA.* 2003;290:1505–1509.
4. Widespread Ignorance of Regulation and Labeling of Vitamins, Minerals and Food Supplements. Harris Interactive Healthcare News, 2002. http://www.harrisinteractive.com/news/newsletters/healthnews/HI_HealthCareNews2002Vol2_Iss23.pdf. Accessed October 2, 2003.
5. NBJ Herbal and Botanical U.S. Consumer Sales 1999. San Diego, California: Nutrition Business Journal, 2000;1-3.
6. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch Intern Med.* 1998; 158:2192–2199.
7. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med.* 2000;133:420–429.
8. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent—a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond.* 1994;28:39–45.
9. Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:599–605.
10. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in freelifing subjects. *BMJ.* 1998;316:1213–1220.
11. Liu L, Yeh YY. S-alk(en)yl cysteines of garlic inhibit cholesterol synthesis by deactivating HMG-CoA reductase in cultured rat hepatocytes. *J Nutr.* 2002;132:1129–1134.
12. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998;55: 1409–1415.
13. Ernst E, Pittler MH. Ginkgo biloba extract for dementia: a systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Drug Invest.* 1999;17:301–308.
14. Birks J, Grimley Evans J, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
15. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA.* 1992;268: 2523–2529.
16. Solomon PR, Adams F, Silver A, et al. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:835–840.
17. Rotblatt M, Ziment I. *Evidence-Based Herbal Medicine*. Philadelphia, Pennsylvania: Hanley & Belfus, Inc.; 2002:388.
18. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA.* 1998; 280:1604–1609.
19. Sokeland J, Albrecht J: [Combination of Sabal and Urtica extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia (Aiken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study]. *Urologe A.* 1997;36:327–333.
20. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate.* 1996;29:231–240.

21. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2001;58:960–964.
22. Marks LS, Partin AW, Epstein JI, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2000;163:1451–1456.
23. Willetts KE, Clements MS, Champion S, et al. Serenoa repens extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2003;92:267–270.
24. National Center for Complementary and Alternative Medicine: NCCAM Funded Research for FY 2000. Saw Palmetto Extract in Benign Prostatic Hyperplasia. <http://nccam.nih.gov/research/extramural/awards/2000/>. Accessed October, 2 2003.
25. Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med*. 2000;132:743–756.
26. Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis*. 1999; 187:532–538.
27. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2000;160:152–156.
28. Stevinson C, Ernst E. Hypericum for depression. An update of the clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:501–505.
29. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
30. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. Hypericum extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *BMJ*. 1999;319: 1534–1538.
31. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1978–1986.
32. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1807–1814.
33. Nathan PJ. Hypericum perforatum (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol*. 2001;15:47–54.
34. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
35. Barrett BP, Brown RL, Locken K, et al. Treatment of the common cold with unrefined Echinacea. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137:939–946.
36. Grimm W, Muller H. A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea Purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections. *Am J Med*. 1999;106:138–143.
37. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 55:567–575.
38. Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract*. 1999;49:823–828.
39. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288:872–881.
40. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;137:805–813.
41. Liu C, Douglas RM. Chinese herbal medicine in the treatment of acute respiratory tract infections: review of randomized and controlled clinical trials. *Clin Infect Dis*. 1999;28:235–236.
42. Tang JL, Zhan SY, Ernst E. Review of randomized controlled trials of traditional Chinese medicine. *BMJ*. 1999;319:160–161.
43. Dietary Supplement Health and Education Act 1994, Pub. L. 103-417, Sec.1(a), 108 Stat. 4325 (Oct. 25, 1994).
44. Dietary Supplements: Questions and Answers. 2001: U.S. Food and Drug Administration; Center for Food Safety and Applied Nutrition. <http://www.cfsan.fda.gov/dms/ds-faq.html>. Accessed on October 2, 2003.
45. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). *New Engl J Med*. 2000;342:1686–1692.
46. Favreau JT, Ryu ML, Braunstein G, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement LipoKinetix. *Ann Intern Med*. 2002;136:590–595.
47. Shaver K. Liver toxicity with kava. *Prescriber's Letter*. January 2001; 1–3.
48. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *New Engl J Med*. 2000;343:1833–1838.
49. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *New Engl J Med*. 1998;339:847.
50. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*. 2001;61:2163–2175.

I prodotti a base di Echinacea se standardizzati garantiscono una maggiore efficacia nel trattamento del raffreddore comune.

Carmen Mannucci e Gioacchino Calapai – Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia – Sezione di Farmacologia Università di Messina

L'Echinacea è diventata popolare per l'uso sempre più diffuso nella terapia del raffreddore comune. I dati esistenti in letteratura provengono da un piccolo numero di trial clinici e sono ancora incerti. Tuttavia le aspettative indotte dall'uso della pianta nei pazienti con raffreddore sono elevate. I risultati clinici contraddittori potrebbero essere frutto dell'uso di prodotti a base di Echinacea scarsamente standardizzati, privi di sufficienti quantità di principi attivi necessari ad esercitare un effetto clinico definitivo. Recentemente un gruppo di ricercatori dell'Università di Alberta in Canada, ha pubblicato sulla rivista *Journal of Pharmacy and Therapeutics* un nuovo studio clinico il cui scopo è quello di dimostrare l'efficacia di un prodotto a base di Echinacea, titolato e standardizzato, nel ridurre la severità dei sintomi e la durata del raffreddore comune. Il gruppo di studio era formato da 282 soggetti di età compresa tra 18-65 anni che avevano avuto due o più episodi di raffreddore nell'anno precedente. I soggetti sono stati suddivisi casualmente in due gruppi uno trattato con Echinacea e l'altro con placebo e istruiti ad iniziare la terapia alla comparsa dei primi sintomi del raffreddore e a continuarla per i sette giorni successivi. La severità dei sintomi (valutata dando un punteggio di 0 al sintomo minore e 9 a quello più alto) è stata registrata giornalmente. In totale i soggetti colpiti da raffreddore sono stati 128 (59 trattati con echinacea, 69 trattati con placebo). La severità dei sintomi è stata del 23% inferiore nei soggetti trattati con Echinacea piuttosto che nei soggetti trattati con placebo. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati di tipo gastrointestinale: nausea e stipsi. Le conclusioni dello studio sono state le seguenti. 1) Interventi precoci con Echinacea sulla sintomatologia da raffreddore comune riducono la severità dei sintomi e la loro durata. 2) Gli effetti collaterali sono lievi e ben tollerati. 3) L'uso di formulazioni standardizzate di Echinacea permette di evidenziare una maggiore significatività degli effetti benefici, confermando che l'incertezza dei risultati pubblicati finora potrebbe essere dovuta all'uso di prodotti non standardizzati.

L'infertilità causata da endometriosi potrebbe giovare della cura con propoli

(Carmen Mannucci e Gioacchino Calapai. Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università di Messina)

L'endometriosi appare oggi una delle malattie ginecologiche meno conosciute, e malgrado le numerose ipotesi, le cui cause sono ancora da determinare. Si definisce endometriosi la presenza di tessuto endometriale (tessuto che riveste la superficie interna dell'utero) in sedi diverse da quelle normali. Nei luoghi dove si posiziona il tessuto endometriale si sviluppano lesioni costituite da noduli o escrescenze. L'endometriosi in alcuni casi può essere asintomatica, ma la maggior parte delle donne affette riferisce come sintomo più frequente il dolore che precede, accompagna e segue le mestruazioni spesso anche abbondanti. Altri sintomi associati all'endometriosi sono: dolore durante il rapporto sessuale, comparsa di cisti, intense crisi di affaticamento, dolore alla minzione, disturbi gastro-intestinali (diarrea, costipazione, nausea ecc.). La letteratura scientifica riporta che circa il 5% delle donne in età fertile potrebbe essere colpita da questa malattia. Una percentuale che sembra interessare il 20-40% delle donne sterili e il 40-50% di quelle che soffrono di dolori pelvici. A queste cifre va aggiunta la possibilità di diagnosi mancate, eventualità che contribuisce a sottostimare il reale numero dei casi. L'infertilità viene riscontrata nel 30-40% delle donne affette, rendendo questa patologia la causa più frequente di sterilità femminile. Proprio per la sua importanza sociale, alcuni ricercatori dell'Università di Ain Shams del Cairo hanno condotto uno studio clinico, per valutare gli effetti della propoli su pazienti affetti da endometriosi e infertilità primaria, i cui risultati sono stati presentati al 59° meeting annuale dell'American Society of Reproductive Medicine svoltosi il 13 ottobre 2003 a San Antonio in Texas. La propoli è un materiale resinoso e profumato, ottenuto per raccolta ed elaborazione enzimatica da parte delle api di materiale vegetale prelevato dai fiori. Contiene prevalentemente resine ed un olio essenziale ricco di terpeni, ma anche di acidi organici (caffeico, ferulico ecc.), cere e flavonoidi di vario tipo, che complessivamente costituiscono il 10% del peso della droga. Ritenuta impropriamente immunostimolante, la propoli dovrebbe invece essere considerata un rimedio ad attività antinfiammatoria e antiossidante, battericida e batteriostatica, antivirale, anti *Trichomonas* e Miceti. Lo studio è stato condotto su 40 pazienti affette da endometriosi lieve e media che avevano pianificato una gravidanza, divise equamente fra donne trattate con la propoli, e quelle che ricevevano un placebo. Sono

state trattate per nove mesi con 500 mg di propoli o con placebo, per due volte al giorno. I risultati dello studio sono abbastanza interessanti poiché, alla fine del periodo di trattamento, al 60% delle donne che hanno ricevuto la propoli è stato diagnosticato lo stato di gravidanza. Nel gruppo di donne trattate con placebo la percentuale di donne in attesa è stata significativamente minore del 20%.

Lo studio, condotto su pochi pazienti, dà delle indicazioni positive riguardo al possibile uso della propoli nel trattamento dell'infertilità associata ad endometriosi lieve o media. Tuttavia, per stabilire la reale efficacia di questa modalità di trattamento, sono sicuramente necessari studi condotti su un più ampio numero di pazienti.

Efedra ed altri supplementi dietetici.

(Laura Galatti, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

L'efedra, chiamata anche erba efedra, erba del deserto, ma huang, popotillo, uva di mare, tea del camionista e cavallo giallo viene indicata per migliorare la performance atletica, la perdita di peso e l'impulso sessuale; inoltre causa euforia ⁽¹⁾.

Solo negli USA il suo uso ha, nel 1999 ⁽²⁾, coinvolto circa 12 milioni di persone, con un giro di affari di alcuni miliardi di dollari ^(3,4).

Gli alcaloidi dell'efedra posseggono effetto anfetamino-simile e sono capaci di stimolare i recettori alfa1, beta1 e beta2, che aumentano il ritmo cardiaco, le resistenze vascolari periferiche ⁽⁴⁾ e la pressione arteriosa ⁽⁵⁾. L'efedra, associata a beta-bloccanti non selettivi, aumenta in maniera marcata la pressione arteriosa e può interagire con gli anestetici generali alogenati ⁽⁸⁾. Inoltre in molti prodotti contenenti efedra è presente caffeina ^(3,4), la quale, a sua volta, ne potenzia gli effetti a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale.

L'efedra è stata associata ad eventi cardiovascolari quali: ipertensione, ischemia e stroke emorragico, infarto del miocardio ed aritmia fatale ⁽⁷⁻¹²⁾. In particolare:

- sui 140 eventi avversi imputati all'efedra e riportati all'FDA tra il 1 giugno 1997 ed il 31 marzo 1999, il 31% è stato classificato come certamente o probabilmente correlato ed il 31% come possibilmente correlato all'efedra ⁽⁸⁾. Gli eventi avversi hanno incluso ipertensione, palpitazioni, tachicardia, stroke e convulsioni. Tredici pazienti hanno subito un danno permanente e 10 pazienti sono deceduti.
- uno studio, che ha analizzato le segnalazioni di eventi avversi pervenute dal 1995 al 1997, ha riportato 11 decessi improvvisi, 16 stroke e 10 infarti del miocardio correlati ⁽⁹⁾.
- il dipartimento alla Sanità del Texas ha ricevuto circa 500 segnalazioni di sospetti eventi avversi da efedra, inclusi 7 decessi dovuti a stroke o infarto del miocardio ⁽¹³⁾.
- l'American Association of Poison Control Centers ha riportato 1178 reazioni avverse da efedra nel 2001, che hanno rappresentato il 64% di tutte le reazioni avverse da fitoterapici di ampio uso negli Stati Uniti ⁽¹⁴⁾.

Poiché i prodotti a base di efedra rappresentano solo lo 0.82% dei fitoterapici venduti negli Stati Uniti è stato affermato che il rischio relativo di reazioni avverse fra gli utilizzatori di efedra è 10-40 volte più alto rispetto a quello fra gli utilizzatori di altri fitoterapici ⁽¹⁴⁾.

Questi dati hanno stimolato la FDA ad iniziare uno studio, condotto l'anno scorso dalla RAND Corporation, al fine di valutare tutte le prove relative al rapporto rischio/beneficio dell'efedra ⁽¹⁵⁾. Sono stati così presi in esame 16.000 eventi avversi verificatisi dopo l'utilizzo dell'efedra e sono state ricavate prove limitate di efficacia (capacità di determinare perdita di peso a breve termine e di migliorare la performance), mentre esistono molte evidenze che essa possa determinare effetti avversi lievi o gravi, come palpitazioni cardiache, eventi psichiatrici e gastrointestinali e, qualora questa sostanza veniva associata ad altri stimolanti, sintomi di iperreattività tra cui tremori ed insonnia ⁽¹⁵⁾.

L'American Society of Health System Pharmacists e l'American Heart Association hanno sollecitato il governo degli USA a bandire la vendita di efedra ^(16,17). Tuttavia ciò non è avvenuto e la FDA si è limitata a comunicare ulteriori avvertenze sull'efedra ⁽¹⁵⁾.

Negli USA, il problema dell'efedra si inquadra però in quello più generale dei supplementi dietetici. Dal 1994, in quel paese le erbe medicinali sono soggette alle stesse regole dei supplementi dietetici e degli additivi alimentari ⁽¹⁸⁾. Con l'approvazione del Dietary and Nutritional Supplement Health and Education Act (DSHEA), il controllo di questi prodotti da parte della FDA è diminuito notevolmente. Infatti l'atto approva i prodotti a base di vitamine, minerali, amminoacidi, enzimi ed estratti vegetali o altre piante senza la presentazione di dati di sicurezza ed efficacia e senza una precedente approvazione da parte dell'FDA ⁽¹⁹⁾. Inoltre l'atto, pur proibendo la pubblicazione di dichiarazioni infondate sulle patologie da curare, permette alle aziende produttrici di fare "rivendicazioni sulla struttura o sulla funzione della sostanza" ⁽²⁰⁾. Per esempio, possono essere inserite frasi tipo "rinforza l'immunità" o "rinforza la memoria" senza che vi sia alcuna prova che supporti tali affermazioni.

A causa della mancanza di controllo da parte dell'FDA, alcuni fitoterapici possono risultare contaminati con metalli pesanti, inclusi l'arsenico, il mercurio ed il piombo o alcuni sostituenti che possono determinare tossicità ⁽²¹⁻²⁴⁾. Su 20 supplementi testati da Gurley e coll ⁽²⁵⁾, 11 non includevano la quantità di alcaloidi dichiarata o avevano almeno un 20% di differenza tra la quantità di alcaloidi elencata e quella realmente contenuta ⁽²⁵⁾. Di conseguenza, attualmente negli Stati Uniti è disponibile una grande quantità di supplementi con un contenuto, una qualità ed un valore discutibili.

A ciò si associa internet che fornisce una marea di informazioni ed influenza la vendita di tali prodotti. Un recente studio ha evidenziato che la maggior parte dei siti presenti su internet che propongono cure per il cancro a base di fitoterapici non fornisce alcuna prova a sostegno delle affermazioni ⁽²⁶⁾.

La mancanza di controlli e le strategie di vendita dei produttori hanno reso il mercato americano dei supplementi dietetici un'industria di molti miliardi di dollari con vendite che hanno rilevato un aumento da 8.8 miliardi di dollari nel 1994 a 15.7 miliardi di dollari nel 2000 ⁽²⁷⁾.

L'American Medical Association (AMA) ha sollecitato il congresso americano ad emendare il DSHEA per ottenere che i supplementi dietetici, inclusi i prodotti già in commercio, vengano sottoposti alla FDA perché ne analizzi la sicurezza e l'efficacia. Ha sollecitato che per questi prodotti venga richiesto che siano conformi agli standard stabiliti dalla Farmacopea degli Stati Uniti (USO) in termini di identità, concentrazione, qualità, purezza, confezionamento e foglietto illustrativo ed ha chiesto anche che soddisfino i requisiti post-marketing per le segnalazioni di eventi avversi ed interazioni con altri farmaci ⁽²⁸⁾.

Bibliografia

1. Jellin JM, Gregory P, Batz F et al., eds. Pharmacist's letter/prescriber's letter natural comprehensive database. www.naturaldatabase.com (accessed 2003 Apr 11).
2. General Accounting Office. Testimony. Dietary supplements for weight loss. Limited federal oversight has focused more on marketing than safety. www.gao.gov/new.items/d02985.pdf (accessed 2003 May 28).
3. Mihoces G. Ephedrine: safe or lethal? Debate intensifies as supplement becomes the energy booster of choice for athletes. USA Today. 2001; Nov 8:C1-2.
4. Lindsay B. Are serious adverse cardiovascular events an unintended consequence of the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994? Mayo Clin Proc. 2002; 77(1):7-9.
5. Haller CA, Jacob P III, Benowitz NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement. Clin Pharmacol Ther. 2002; 71:421-32.
6. McEvoy GK, ed. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2003.
7. Dietary supplements containing ephedrine alkaloids. Fed Regist. 1997; 62: 30677-724.
8. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. N Engl J Med. 2000; 343:1833-8.
9. Samenuk D, Link MS, Homoud MK et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. Mayo Clin Proc. 2002; 77:12-6.
10. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from ma huang-containing drink. J Clin Psychopharmacol. 1997; 17: 437-9. Letter.
11. Vahedi K, Domingo V, Amarenco P et al. Ischemic stroke in a sportsman who consumed MaHuang extract and creatine monohydrate for body building. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000; 68:112-3. Letter.
12. Bruno A, Nolte KB, Chapin J. Stroke associated with ephedrine use. Neurology. 1993; 43:1313-6.
13. From the Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with ephedrine-containing products -- Texas, December 1993-September 1995. JAMA. 1996; 276:1711-2.
14. Bent S, Tiedt TN, Odden MC et al. The relative safety of ephedra compared with other herbal products. Ann Int Med. 2003; 138:468-71.

15. Food and Drug Administration. HHS acts to reduce safety concerns associated with dietary supplements containing ephedra. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/ephedra/factsheet.html (accessed 2003 Apr 9).
16. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP urges ban of ephedra products. www.ashp.org/news/ShowArticle.cfm?id=3374 (accessed 2003 Apr 9).
17. Gugliotta G. Heart association urges ban on ephedra. Wash Post. 2003; Apr 4:A02.
18. Reisen S. Dietary supplement use for paediatric infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:683-4.
19. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L et al. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 2002; 287:337-44.
20. Pearson L. Stop dietary supplement health fraud. *Nurse Pract.* 2002; 27(2): 8-9.
21. Perharic L, Shaw D, Murray V. Toxic effects of herbal medicines and food supplements. *Lancet.* 1993; 342:180-1. Letter.
22. Dunbabin DW, Tallis GA, Popplewell PY et al. Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda). *Med J Aust.* 1992; 157:835-6.
23. Kew J, Morris C, Aihie A et al. Arsenic and mercury intoxication due to Indian ethnic remedies. *BMJ.* 1993; 306:506-7.
24. Slifman NR, Obermeyer WR, Aloji BK et al. Contamination of botanical dietary supplements by *Digitalis lanata*. *N Engl J Med.* 1998; 339:806-11.
25. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra containing dietary supplements. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000; 57:963-9.
26. Bonakdar RA. Herbal cancer cures on the Web: noncompliance with the Dietary Supplement Health Education Act. *Fam Med.* 2002; 34:522-7.
27. Gugliotta G. Health concerns grow over herbal aids. Wash Post. 2000; Mar 19.
28. Ephedra: who is protecting American consumers? Statement for the record of the American Medical Association to the subcommittee on oversight of government management, restructuring and the District of Columbia Committee on Government Affairs, United States Senate, October 8, 2002. (Statement of Ron Davis, M.D., American Medical Association) www.senate.gov/~gov_affairs/100802davis.htm (accessed 2003 Apr 15).

Medicina complementare o alternativa: necessità di stabilire una plausibilità biologica o clinica

(questo lavoro è un ampio sunto, effettuato dalla dott.ssa Nadia Piacentini del lavoro "Complementary or alternative medicine: the need for plausibility" di cui è autore L. John Hoffer, apparso su JAMC 2003; 168: 180-182).

La valutazione dell'efficacia di un trattamento si avvale dei trial randomizzati controllati (RCT). La prova che un trattamento sia efficace richiede almeno un trial definitivo o più trial convincenti. Prima di arrivare ad un RCT definitivo, è necessario un lungo processo di raccolta di informazioni volte a stabilire la presenza di tossicità, a ottimizzare i parametri della terapia e a stabilire l'importanza clinica dei suoi effetti ("processo di costruzione della plausibilità") ⁽¹⁾ e solo quelle terapie che, da questa fase, risultano promettenti meritano di essere valutate con un trial definitivo. Quando le informazioni provengono da studi biochimici, tissutali o su animali e puntano a studiare il meccanismo d'azione o a dimostrare l'effetto biologico desiderato, esse conferiscono al trattamento una plausibilità biologica. Le informazioni provenienti da studi epidemiologici, case report o trial clinici controllati o aperti possono conferire una plausibilità clinica. Una terapia è sufficientemente plausibile dal punto di vista scientifico, tanto da meritare l'attuazione di costosi e lunghi test definitivi se è biologicamente o clinicamente plausibile. Questo è valido anche per la medicina complementare o alternativa (CAM), la cui definizione non è delle più semplici ⁽²⁾. L'US National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine definisce la CAM una terapia utilizzata

in sostituzione (alternativa) o in associazione (complementare) alla terapia convenzionale per una specifica patologia. Si parla di terapia convenzionale se la sua efficacia è stata dimostrata con trial clinici o se il suo razionale biologico rientra nei criteri della plausibilità scientifica, pur mancando prove certe della sua efficacia ⁽³⁾. La CAM non è considerata medicina convenzionale poiché manca una buona evidenza di efficacia clinica (plausibilità clinica) e poiché non rientra nei criteri della plausibilità biologica. Tuttavia, appare evidente che questa definizione teorica può essere difficilmente applicabile in pratica. I criteri per stabilire il livello di plausibilità biologica o clinica possono cambiare da caso a caso. Inoltre, una terapia può essere biologicamente plausibile ma non essere sottoposta ai test definitivi per ragioni di praticità clinica o per problemi di costi. Infine, alcune terapie continuano ad essere considerate CAM, come la glucosamina solfato nella terapia dell'osteoartrosi o l'iperico nella terapia della depressione, quando in realtà non rispondono precisamente alla definizione, poiché trial randomizzati controllati hanno verificato la loro efficacia ⁽³⁾.

Molte terapie CAM sono facilmente testabili attraverso i RCT convenzionali, poiché si tratta di semplici farmaci con indicazioni cliniche standard. Altre terapie, invece, sono più difficili da valutare, o a causa della loro complessità o a causa della natura della filosofia medica alternativa dalla quale derivano. Alcune terapie CAM utilizzano definizioni di salute, diagnosi e malattia che differiscono radicalmente da quelle utilizzate nella medicina convenzionale. Alcune sono più che altro considerate come uno stile di vita, come pratiche culturali e spirituali ⁽⁴⁾.

Comunemente, nei RCT sui farmaci viene utilizzato un placebo per mascherare sia ai pazienti, sia ai ricercatori la natura del trattamento, questo non è sempre facilmente attuabile con la terapia CAM. Per fortuna, ormai, è quasi universalmente riconosciuto che anche trial non in cieco, ma ben disegnati, possono fornire risultati scientificamente validi ⁽⁵⁻⁸⁾. I problemi possono sorgere quando si vuole randomizzare i partecipanti ad un trial in gruppi placebo, nessun trattamento o terapia alternativa, in cui essi non scelgono liberamente il gruppo cui afferire, in quanto la terapia CAM tende ad essere molto complicata o a richiedere una partecipazione attiva ^(9,10). Un modo per ovviare a questo problema potrebbe essere la randomizzazione per gruppi, in cui l'unità di randomizzazione è un reparto ospedaliero, un ambulatorio medico o una comunità ⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Il punto cruciale da risolvere riguarda, invece, la stessa definizione di terapia CAM che implica una non plausibilità scientifica. Allora, se un trattamento non è scientificamente plausibile, come si fa a procedere con la sua valutazione scientifica? Il modo più corretto per ovviare a questa contraddizione di fondo sarebbe quello di sottoporre le terapie CAM allo stesso "processo di costruzione della plausibilità" cui vengono sottoposte le terapie convenzionali prima di passare al vaglio del trial definitivo. Quando la plausibilità aumenta, l'opportunità di sottoporre la terapia ad un RCT definitivo diventa più pressante e la terapia CAM diventa una candidata ai test definitivi.

Una terapia CAM non ha bisogno di essere biologicamente plausibile per meritare un test definitivo. Importanti classi farmacologiche sono state identificate grazie ad osservazioni empiriche ed i test empirici in vitro continuano ad essere la metodica più comune per la scoperta di nuovi farmaci. La plausibilità biologica è tuttavia utile. Un meccanismo d'azione biologicamente plausibile aiuta enormemente il ricercatore nel selezionare sia un appropriato regime posologico sia una popolazione campione adeguata e stimola a continuare la ricerca anche di fronte a risultati scoraggianti. Tale plausibilità, purtroppo, manca per molte terapie CAM. Questo non significa che esse non siano efficaci, ma che il processo di valutazione procederà soltanto sulla base della plausibilità clinica. I metodi di valutazione sono molti, anche se alcuni di questi sono ancora oggi considerati non scientifici, come i trial clinici non randomizzati o aperti e i case report. In realtà, i trial clinici non randomizzati tendono a predire con ragionevole accuratezza i risultati dei successivi RCT definitivi ⁽¹⁶⁾ e i case report consentono una raccolta di informazioni ed una loro interpretazione che può essere standardizzata per ottenere la massima attendibilità e validità ⁽¹⁷⁾. Un'opportunità sfruttabile in alcune situazioni è il trial randomizzato controllato di singoli individui. In tale tipo di studio, denominato "n-of-1" e disegnato presso l'università McMaster in Ontario, il paziente agisce sotto il proprio controllo ^(18,19). In questo caso, però, un solo risultato positivo non prova che quel trattamento sia efficace per tutti i pazienti con una determinata malattia ⁽¹⁸⁾. Al contrario, una serie di risultati positivi e coerenti può contribuire a costruire la plausibilità del trattamento in studio.

La cosa più importante quando si cerca di rendere produttive le ricerche riguardanti la CAM è creare dei meccanismi che aiutino il ricercatore a costruire la plausibilità clinica. A tal fine è necessario sviluppare linee guida per i case report e per i trial clinici non controllati, coinvolgere consulenti che istruiscano i medici sulla CAM, istituire corsi di formazione per i medici su come condurre il processo di costruzione della plausibilità, creare un registro centrale di tutti i risultati (positivi e negativi) degli studi di costruzione della plausibilità. In conclusione, i trial randomizzati controllati rappresentano il modo migliore per provare l'efficacia della maggior parte delle terapie CAM. Le procedure coinvolte possono essere sofisticate, complesse e costose e sta ai ricercatori la capacità di identificare quale tra le tante terapie CAM meriti una valutazione attraverso un RCT definitivo e tale scelta dovrebbe essere fatta sulla base del processo di costruzione della plausibilità. Quando possibile, dovrebbero essere fatti tutti i tentativi per stabilire un meccanismo d'azione credibile per una terapia CAM candidata al trial randomizzato controllato finale, poiché questo consentirebbe di

umentare la sua plausibilità biologica e ridurrebbe il rischio di risultati falsi negativi del trial definitivo. Quando manca la plausibilità biologica, la plausibilità clinica da sola deve essere la base per determinare se è non è il caso di procedere alla fase più costosa del RCT definitivo.

Bibliografia

1. Antman K et al. Designing and funding clinical trials of novel therapies. *NEJM* 2001; 344: 762-763
2. Spencer JW. Essential issues in complementary/alternative medicine. In Spencer JW, Jacobs JJ, eds. *Complementary/alternative medicine: an evidence based approach*. Mosby: St Louis 1999, p. 3-36
3. Hoffer LJ. Complementary or alternative medicine: the need for plausibility. *JAMC* 2003; 168: 180-182
4. O'Hara DP. Is there a role for prayer and spirituality in health care? *Med Clin North Am* 2002; 86: 33-46
5. Appel LJ et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *NEJM* 1997; 336: 1117-1124
6. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH sodium Collaborative Research Group. *NEJM* 2001; 344: 3-10
7. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is a placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *NEJM* 2001; 344: 1594-1599
8. Knowler WC et al. reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393-403
9. Antman K et al. Complementary and alternative medicine: the role of the cancer centre. *J Clin Oncol* 2001; 19: 55S-60S
10. Hart A. Randomised controlled trials: the control group dilemma revisited. *Complement Ther Med* 2001; 9: 40-44
11. Byar DP. Some statistical considerations for design of cancer prevention trials. *Prev Med* 1989; 18: 688-699
12. Inouye SK et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalised older patients. *NEJM* 1999; 340: 669-676
13. Donohoe ME et al. Improving foot care for people with diabetes mellitus-a randomised controlled trial of an integrated care approach. *Diabet Med* 2000; 17: 581-587
14. Walker AE et al. A recruitment strategy for cluster randomised trials in secondary care settings. *J Eval Clin Pract* 2000; 6: 185-192
15. Gortmaker SL et al. Reducing obesity via a school-based interdisciplinary intervention among youth: Planet Health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 409-418
16. Ioannidis JP et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomised and non randomised studies. *JAMA* 2001; 286: 821-830
17. Lukoff D et al. The case study as a scientific method for researching alternative therapies. *Altern Ther Health Med* 1998; 4: 44-52
18. Guyatt G et al. Determining optimal therapy-randomised trials in individual patients. *NEJM* 1986; 314: 889-892
19. Guyatt G et al. A clinician's guide for conducting randomised trials in individual patients. *CMAJ* 1988; 139: 497-503

Il ginseng combatte la demenza post-ictale?

Maria Antonietta Catania e Gioacchino Calapai. Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università degli Studi di Messina

(da www.medscape.com)

Secondo quanto emerso da uno studio pilota illustrato riportato al 28^a Conferenza dell'American Stroke Association's, il Ginseng potrebbe essere utile nel migliorare la memoria nei pazienti con un lieve stato di demenza conseguente ad ictus.

Il Panax ginseng è stato utilizzato per secoli in Cina per il trattamento dell'invecchiamento e di diverse patologie. E' la prima volta che gli effetti di questa radice sulla demenza da lieve a moderata causata da un episodio ictale nell'uomo, vengono testati in maniera più rigorosa. E' già noto dagli studi condotti nell'animale da laboratorio che il Ginseng cinese migliora in maniera considerevole il deficit di memoria e apprendimento osservabile nell'ischemia cerebrale indotta sperimentalmente. Dal punto di vista biochimico è stato anche riscontrato, dopo somministrazione di Ginseng, un aumento dell'attività dell'acetilcolina cerebrale (neurotrasmettitore implicato nei processi di memoria e apprendimento) nei topi anziani insieme ad una riduzione dell'attività dell'acetilcolinesterasi (enzima deputato alla degradazione dell'acetilcolina) in regioni cerebrali quali la corteccia e l'ippocampo.

Quello sopra menzionato, è uno studio clinico controllato, randomizzato e condotto in doppio cieco, su 40 pazienti con demenza da lieve a moderata manifestatasi in seguito ad un evento ischemico (26 uomini e 14 donne) nel corso del quale sono stati valutati gli effetti di un estratto ottenuto dalla radice e dalle foglie di Panax ginseng.

In seguito al trattamento con Ginseng si è osservato un miglioramento dell'apprendimento e della memoria. In particolare il miglioramento è stato osservato nella memoria cosiddetta "episodica", accertata attraverso richiamo di eventi immediati o passati, richiamo di parole sentite in precedenza, apprendimento e riconoscimento verbale, riconoscimento visivo. Questi dati necessitano di ulteriori studi, condotti su campioni più numerosi e contro placebo. Al momento attuale, raccomandare l'uso di questo rimedio erboristico per stimolare la memoria potrebbe generare delle aspettative superiori rispetto alla reale efficacia.

Epatotossicità associata ad assunzione di piante medicinali: una lezione dai casi associati all'uso di kava kava

Carmen Mannucci e Gioacchino Calapai. Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università degli Studi di Messina

(da www.medscape.com)

Dal 1999 si sono verificati in Germania, Svizzera e Stati Uniti casi di severa tossicità epatica associati al consumo di Kava kava (o *Piper methysticum*). In totale 11 pazienti che avevano assunto prodotti a base di Kava kava hanno sviluppato un quadro clinico di insufficienza epatica tanto grave da richiedere il trapianto del fegato. In seguito alla osservazione di 5 di questi casi (4 in Europa e 1 negli Stati Uniti) il 25 marzo 2002 la Food and Drug Administration (FDA) ha stilato un consumer advisory e successivamente completato un'indagine su un caso simile registrato negli USA. Qui di seguito sono descritti i due casi statunitensi e riassunti i casi osservati in Europa. Nonostante la Kava kava sia stata ritirata anche in Italia, le segnalazioni riguardanti altri casi di epatotossicità correlati al suo uso possono essere un utile punto di riferimento diagnostico dato che non è la prima (e purtroppo non sarà l'ultima) pianta esotica il cui uso è stato adottato in modo acritico nel mondo occidentale.

Caso n. 1

Nel maggio 2001, una donna di 45 anni fino a quel momento in apparente buona salute ha cominciato ad accusare nausea e astenia circa 8 settimane dopo avere iniziato ad assumere una tavoletta per 2 volte al giorno di un integratore alimentare a base di radice di Kava kava standardizzato in kavalattoni (30 % = 75

mg), principi attivi della Kava kava, e contenente inoltre luppolo, camomilla, passiflora, gelatina e fibre naturali. Tale posologia era ridotta rispetto a quella consigliata dalla etichetta della confezione che era di 1 tavoletta per 3 volte al giorno. Nessun altro farmaco o medicamento veniva assunto nello stesso periodo e rare erano le ingestioni di alcool. Una volta manifestatasi la sintomatologia è stato prescritto rabeprazolo (inibitore della pompa idrogenionica) per 4 giorni per combattere il reflusso gastroesofageo e la donna sospese l'assunzione dell'integratore. Diversi giorni dopo la donna, itterica, veniva ospedalizzata con la diagnosi di epatite. La biopsia dimostrava la presenza di epatite necrotica subfulminante. Alla luce del fatto che i controlli escludevano malattie autoimmunitarie e/o infettive la patologia riscontrata è stata fatta risalire all'uso dell'integratore contenente Kava kava. La donna nel luglio 2001 è stata sottoposta a trapianto di fegato.

Caso n. 2

Nel dicembre 2000, una ragazza di 14 anni ha cominciato a manifestare nausea, vomito, riduzione dell'appetito, perdita di peso e facile faticabilità. Una settimana più tardi, comparve ittero alle sclere e la ragazza venne ricoverata in ospedale con la diagnosi di epatite acuta. La ragazza ha riportato di avere assunto prodotti a base di Kava kava dal mese di Agosto fino ai primi quindici giorni di dicembre. Uno dei prodotti era stato assunto intermittenemente, come consigliato dalla etichetta presente sulla confezione, alla dose di 2 capsule al giorno per un totale di 44 giorni. Un secondo prodotto, alla dose di 2 capsule al giorno, era stato assunto per 7 giorni consecutivi nell'ultimo periodo. Poiché le etichette non riportavano il contenuto dei prodotti, altri possibili ingredienti, diversi dalla Kava kava, sono rimasti sconosciuti. La raccolta dei dati anamnestici in ambiente ospedaliero rivelava che la ragazza non aveva assunto alcool nè altri medicinali al di fuori dell'uso occasionale dell'antiinfiammatorio ibuprofene. La funzione epatica era marcatamente alterata (alanina aminotransferasi: 4,076 U/L, aspartato aminotransferasi: 3,355 U/L, gamma-glutamilttransferasi: 148 U/L, bilirubina totale: 16.2 mg/dL, and tempo di protrombina: 29.4 seconds) I tests per il virus HIV, il citomegalovirus, il virus Epstein-Barr, il Morbo di Wilson, il deficit di alfa-1-antitripsina, gli anticorpi antinucleo, i test per l'epatite A, B, C, ed E erano negativi. La biopsia epatica mostrava epatite attiva fulminante con necrosi centrolobulare estesa con circa il 25 % di sopravvivenza epatocellulare ed infiltrati infiammatori.

I casi Europei

In Europa sono stati riportati 8 casi (6 in Germania e 2 in Svizzera) di insufficienza epatica associata all'uso di Kava kava. I soggetti erano 2 uomini di 32 e 50 anni e 6 donne tra i 22 e 61 anni. Il periodo di assunzione è stato variabile: tra 8 settimane e 12 mesi. Lo stesso per le dosi oscillanti tra 60 e 240 mg al giorno. In 7 degli 8 casi i prodotti erano ottenuti mediante estrazione con alcool o acetone. La sintomatologia manifestata comprende sintomi simil-influenzali ed ittero. In tutti i casi le condizioni sono peggiorate fino al quadro conclamato di insufficienza epatica fulminante. I particolari dei casi in questione possono essere reperiti sul sito tedesco www.bfarm.de. Un ulteriore caso europeo (il nono) è stato segnalato direttamente da un'industria farmaceutica all'osservatorio dell'FDA (FDA's MedWatch System).

Danni da Kava in Canada

(Laura Galatti ed Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

In Canada la kava è stata associata a 4 segnalazioni di epatotossicità, nessuno dei quali ad esito fatale. Una condizione di prurito cutaneo (dermatopatia da kava) e problemi di incoordinazione e debolezza muscolare sono fra gli altri eventi avversi riportati ⁽¹⁾.

A fronte delle preoccupazione internazionale sull' epatotossicità grave da Kava ⁽²⁾, il Ministero della Salute Canadese ⁽¹⁾ ha:

- bloccato la vendita dei prodotti fitoterapici OTC che favoriscono il sonno e il relax;
- ordinato il ritiro dei prodotti dalla vendita;
- richiesto ai medici di segnalare i casi sospetti di tossicità da Kava.

Bibliografia

1. Health Canada issues a stop-sale order for all products containing Kava (advisory). 2002 Aug 21. Available: www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2002/2002_56e.htm (accessed 2002 Oct 2).
2. Woollorton E. Herbal kava: reports of liver toxicity. CMAJ 2002; 166: 777.

Possibili interazioni tra succo di pompelmo e farmaci.

(Laura Galatti e Francesco Salvo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Il succo di pompelmo interagisce con numerosi farmaci e l'entità di tale interazione è correlata alla biodisponibilità dei farmaci.

Calcio antagonisti. La felodipina, che ha una biodisponibilità di solo il 15%, triplica mediamente la sua concentrazione ematica in presenza del pompelmo, mentre la nifedipina, con una biodisponibilità del 60%, ha solo un aumento del 30% della sua area sottesa dalla curva (AUC). L'amlodipina, che è biodisponibile per circa l'80%, viene difficilmente influenzata dal pompelmo ⁽¹⁾.

Statine. Simvastatina e lovastatina, che hanno una biodisponibilità di appena il 5%, hanno un aumento di 15 volte della loro AUC in presenza del succo di pompelmo ^(2,3), mentre l'atorvastatina va incontro ad un aumento di solo 2-5 volte ⁽⁴⁾.

E' probabile quindi che i pazienti trattati con amlodipina e atorvastatina subiscano meno l'azione del succo del pompelmo ⁽⁵⁾.

Meno di 250 ml di succo di pompelmo possono modificare il metabolismo di alcuni farmaci ⁽⁶⁾. Questa interazione farmaco-alimento avviene a causa di una via comune che coinvolge una specifica isoforma del citocromo P450 - il CYP3A4- presente sia nel fegato che nella parete intestinale. Alcuni studi suggeriscono che il succo di pompelmo esercita il suo effetto soprattutto a livello dell'intestino ⁽⁷⁾. Dopo l'ingestione, un substrato contenuto nel pompelmo si lega all'isoenzima intestinale, riducendo direttamente il metabolismo di primo passaggio e causando una forte diminuzione dell'espressione della proteina CYP3A4 ⁽⁸⁾. Entro 4 ore dall'ingestione, avviene una riduzione della concentrazione effettiva del CYP3A4, con effetti che durano fino a 24 ore ⁽⁹⁾. Il risultato complessivo è l'inibizione del metabolismo dei farmaci nell'intestino ed un aumento della biodisponibilità per via orale. Dato che la risposta è prolungata, tale interferenza non viene evitata separando l'assunzione del farmaco e del succo.

Gli individui esprimono in percentuali differenti il CYP3A4, per cui quelli con una maggiore concentrazione intestinale sono più sensibili alle interazioni succo di pompelmo-farmaco ⁽⁸⁾. E' stato osservato un effetto sia con l'intero frutto che col suo succo, quindi dovrebbe essere esercitata cautela con entrambi ⁽¹⁰⁾.

Molti dei dati ottenuti riguardo le interazioni succo di pompelmo-farmaci hanno interessato la misurazione delle concentrazioni seriche dei farmaci in un piccolo numero di volontari sani. A causa della scarsità dei dati e della rarità dei case report ⁽¹¹⁾ è difficile quantificare l'importanza clinica per i singoli pazienti. I medici dovrebbero prendere in esame gli elenchi dei farmaci, allo scopo di informare i pazienti delle interazioni. James Maskalyk, in un lavoro pubblicato su JAMC ⁽¹²⁾, propone una tabella con un elenco dei farmaci che i pazienti non dovrebbero assumere con il succo di pompelmo ^(6, 13, 14).

Tabella. Possibili interazioni tra succo di pompelmo ^(*) e farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Classe farmacologica	Farmaco	Possibili eventi avversi	Aumento biodisponibilità orale	Azione da intraprendere
Antiarritmici	Amiodarone	Aritmie	Sì	Evitare il succo
	Chinidina	Nessuno	No	Nessuna
Antibiotici	Claritromicina	Nessuno	No	Nessuna
Antistaminici	Terfenadina		Sì	Evitare il succo
Ansiolitici	Buspirone	Riduzione performance psicomotoria, aumento	Sì	Evitare il succo

		sedazione		
	Diazepam	Aumento sedazione	Si	Evitare il succo
	Midazolam	Aumento sedazione	Si	Evitare il succo
	Triazolam	Aumento sedazione	Si	Evitare il succo
Calcio-antagonisti	Amlodipina	Tachicardia,ipertensione	Si	Evitare il succo
	Felodipina	Tachicardia,ipertensione	Si	Evitare il succo
	Nifedipina	Tachicardia,ipertensione	Si	Evitare il succo
	Nimodipina	Tachicardia,ipertensione	Si	Evitare il succo
	Diltiazem	Nessuno	No	Nessuna
	Verapamil	Nessuno	No	Nessuna
Corticosteroidi	Etinil-estradiolo	Non noti	Si	Monitorare gli effetti avversi
	Progesterone	Non noti	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Prednisone	Nessuno	No	Nessuna
Statine	Atorvastatina	Miopia,cefalea,rabdomiolisi	Si	Evitare il succo
	Lovastatina	Miopia,cefalea,rabdomiolisi	Si	Evitare il succo
	Pravastatina	Miopia,cefalea,rabdomiolisi	Si	Evitare il succo
	Simvastatina	Miopia,cefalea,rabdomiolisi	Si	Evitare il succo
Inibitori della HIV proteasi	Saquinavir	Non noti	Si	Monitorare gli effetti avversi
Immuno - soppressori	Ciclosporina	Disfunzioni epaticorenali, aumento immuno-soppressione	Si	Evitare il succo
	Tacrolimus	Disfunzioni epaticorenali, aumento immuno-soppressione	Si [#]	Evitare il succo
Neuropsichiatrici	Carbamaze-pina	Sonnolenza, atassia, nausea	Si	Evitare il succo
	Clomipramina	Sonnolenza, depres. respiratoria	Si	Monitorare gli effetti avversi
	Fenitoina	Nessuno	No	Nessuna
Altre	Carvedilo	Bradycardia, ipotensione	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Metadone	Depres.respiratoria,ipotensione	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Sildenafil	Cefalea, vampate, dispepsia	Possibile	Monitorare gli effetti avversi
	Teofillina	Nessuno	No	Nessuna
	Warfarina	Nessuno	No	Nessuna

* Succo di pompelmo e frutto intero

Importanza clinica non nota

Bibliografia

1. Vincent J et al. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. Br J Clin Pharmacol 2000; 50 (5): 455-463.
2. Kantola T et al. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. Clin Pharmacol Ther 1998; 63 (4): 397-402.
3. Lilja JJ et al. Grapefruit juice-simvastatin interaction : effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid and HMG-CoA reductase inhibitors. Clin Pharmacol Ther 1998; 64 (5); 477-483.

4. Lilja JJ et al. Grapefruit juice increases serum concentrations of atorvastatin and has no effect on pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (2): 118-127.
5. Spece J D. Drug interactions with grapefruit. *JAMC* 2002; 167 (8): 848.
6. Kane G, Lipsky J. Drug-grapefruit interactions. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 933-942.
7. Lundahl J et al. Effects of grapefruit juice ingestion – pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Pharmacol* 1997; 139-145.
8. Lown KS et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A4 protein expression. *J Clin Invest* 1997; 99 (10): 2545-2553.
9. Lundahl J et al. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 61-67.
10. Bailey DG et al. Grapefruit juice-felodipine interaction : effect of segments and an extract from unprocessed fruits (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 107.
11. Goldbart A et al. Near fatal acute colchicine intoxication in a child. A case report. *Eur J Pediatr* 2000; 159 (12): 895-897.
12. Maskalyk J. Grapefruit juice: potential drug interactions. *JAMC* 2002; 176 (3): 279-280.
13. Drug administration and grapefruit juice. In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2001. p. L63-65.
14. McNecce J. Interactions between grapefruit juice and some drugs available in Australia (table). *Australian Prescriber* 2002; 25 (2). Available: www.australianprescriber.com (accessed 2002 July 9).

Adulterazione delle erbe medicinali cinesi

Carmen Mannucci e Gioacchino Calapai, Sezione di Farmacologia del Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina.

Le erbe medicinali cinesi sono sempre più esportate nel mondo occidentale. Tuttavia i problemi relativi al loro uso non sono trascurabili. Tra questi possiamo citare la non standardizzazione di questi prodotti ed il riscontro di adulterazioni con farmaci di sintesi. Recentemente è stata pubblicata sul sito web Bandolier una revisione degli studi che dal dicembre 2001 ad oggi hanno riportato rapporti sulla adulterazione di erbe medicinali cinesi. La maggior parte degli articoli esaminati proviene dai paesi occidentali. Lo studio ha messo in evidenza come gli adulteranti siano per lo più steroidi, farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), antiepilettici, benzodiazepine, agenti ipoglicemizzanti e farmaci come il sildenafil usati nel trattamento della disfunzione erettile. Il sospetto dell'adulterazione emerso dallo studio si è basato non soltanto sulla comparsa di effetti avversi, ma anche sulla presunta efficacia dei prodotti in questione. Mentre per quanto riguarda la totalità dei prodotti in circolazione non è chiara la proporzione del fenomeno dell'adulterazione, è emerso dall'analisi di 2600 campioni, che solo in Taiwan, il 24% di questi è adulterato con almeno un farmaco di sintesi (Tabella). Lo stesso fenomeno negli Stati Uniti è stato riscontrato nella misura del 7%. Tra i casi clinici che sono stati caratterizzati dalla manifestazione di reazioni avverse, uno è esitato nella morte del paziente ed almeno in 6 è stata messa in grave pericolo la vita dei pazienti.

Tabella. Farmaci di sintesi riscontrati in erbe medicinali cinesi e reazioni avverse manifestate dopo il loro uso.

Adulteranti trovati	Problemi causati
Aminopirina	Agranulocitosi
Caffeina	Aritmia
Clorzosazone	Coma
Clobetasolo propionato	Sindrome di Cushing
Diazepam	Diabete

Diclofenac	Aumentato INR
Desametasone	Ipertensione
Etossibenzamide	Ipoglicemia
Fluconolone acetone	Emorragia gastrointestinale
Glibenclamide	Shock settico
Idroclorotiazide	
Idrocortisone	
Acido mefenamico	
Metilsalicilato	
Paracetamolo (acetaminofene)	
Fenacetina	
Fenitoina	
Prednisolone	
Sildenafil	

Lassativi contenenti Aloe e Cascara: posizioni dell’FDA e del Ministero della Salute.

Maria A. Catania e Gioacchino Calapai

Sezione di Farmacologia – Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia

Università degli Studi di Messina

La Food and Drug Administration (FDA), l’agenzia statunitense che si occupa dell’efficacia e della sicurezza dei farmaci, ha recentemente deciso di ritirare dal commercio i lassativi a base di aloe e cascara, due piante da sempre utilizzate a scopo medicinale. Questa decisione è scaturita dalle conseguenze emerse da un’indagine promossa dalla FDA a partire dal '90, quando è stata avviata una revisione dei principi attivi contenuti nei farmaci da banco (OTC). Alla luce dei dati emersi la FDA, nel 1998, ha stabilito che i lassativi a base di aloe e cascara necessitavano di un aggiornamento dei dati sulla efficacia e la sicurezza, con particolare riguardo alla possibile mutagenicità e cancerogenicità dei prodotti ottenuti da queste piante. Poiché le case produttrici non avevano ancora fornito i dati richiesti, nel maggio 2002 è stato stabilito il ritiro dei lassativi incriminati dal mercato statunitense entro il 5 novembre 2002.

In Italia, il Ministero della Salute si è preoccupato di arginare l’eventuale allarme che potrebbe essere provocato dalle notizie provenienti da Oltreoceano sottolineando che il ritiro dal commercio negli Stati Uniti non è stato dettato da evidenze di rischio, bensì dall’inadempienza delle case produttrici nel fornire dati comprovanti la sicurezza di farmaci destinati all’automedicazione.

In effetti in letteratura mancano dati sufficienti a emettere un giudizio di definitiva proscrizione nei riguardi di aloe e cascara. Tuttavia, proprio la mancanza di elementi, sia favore che a discapito della sicurezza delle preparazioni contenenti le due piante, suggerisce di evitare l’assunzione in gravidanza (in effetti alcuni studi hanno rilevato un’aumentata incidenza di morte embrionale e anomalie scheletriche nell’animale da laboratorio), durante l’allattamento e nel bambino di età inferiore ai 12 anni. Controindicazioni note sono invece le patologie del tratto gastrointestinale ed è sconsigliata, a causa di potenziali interazioni erbe-farmaci, l’associazione con farmaci di sintesi come i glicosidi digitalici, i diuretici tiazidici e i corticosteroidi, e con altre piante medicinali come la liquirizia.

Sicurezza dell'Iperico: i dati di un recente trial clinico

(Francesco Salvo, Dipartimento Sperimentale e Clinico di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

L'iperico è un'erba medicinale utilizzata, spesso per autoprescrizione, nel trattamento della depressione, da pazienti che non si sentono soddisfatti della terapia convenzionale a base di antidepressivi.

Un recente trial clinico randomizzato ⁽¹⁾, condotto in doppio cieco della durata di 8 settimane, ha confrontato l'iperico con il placebo e con la sertralina nel trattamento dei disturbi depressivi maggiori. I partecipanti allo studio erano pazienti adulti (età superiore a 18 anni) reclutati tra il Dicembre del 1998 ed il Giugno del 2000 con un punteggio minimo di 20 secondo la scala di Hamilton. La dose giornaliera di iperico somministrata era compresa tra i 900 ed i 1500 mg, quella di sertralina era compresa tra 50 e 100 mg. Lo studio non è riuscito a dimostrare l'efficacia dell'iperico nel trattamento della depressione maggiore. Il risultato potrebbe comunque essere dovuto allo scarso livello di sensibilità del trial, ma è rilevante il fatto che non è presente nessun trend sull'efficacia dell'iperico.

Lo studio ha inoltre messo in evidenza alcuni effetti avversi dell'iperico (tabella 1).

Tabella 1. Effetti avversi con differenze significative durante il trattamento in fase acuta. (in parentesi % dei pazienti sul totale in trattamento).

Effetto avverso	Iperico 112 pz	Placebo 116 pz	Sertralina 111 pz	P <	
				Iperico vs Placebo	Sertralina vs Placebo
Diarrea	23 (21)	22 (19)	42 (38)	0,81	0,003
Nausea	21 (19)	24 (21)	41 (37)	0,78	0,02
Anorgasmia	28 (25)	16 (14)	35 (32)	0,04	0,002
Deficit di memoria	28 (25)	26 (22)	13 (12)	0,75	0,04
Pollachiuria	30 (27)	13 (11)	23 (21)	0,003	0,06
Sudorazione	20 (18)	14 (12)	32 (29)	0,21	0,003
Edemi	21 (19)	9 (8)	9 (8)	0,02	0,9

L'iperico (e la sertralina) sono risultati associati ad un numero maggiore di eventi avversi rispetto al placebo. In particolare debbono essere segnalati per l'iperico i seguenti effetti:

- anorgasmia,
- pollachiuria,
- edemi,
- diarrea,
- nausea,
- sudorazione.

Nessun paziente ha abbandonato il trial clinico per effetti avversi.

Bibliografia.

1. Davidson J.R.T. Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in Major Depressive Disorder. JAMA 2002; 14:1807-14.

CLASSIFICAZIONE DELLE MEDICINE COMPLEMENTARI, SECONDO IL NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AMERICANO.

(Francesco Salvo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Esiste una medicina complementare che si affianca alla terapia a base di farmaci convenzionali, ed una medicina alternativa, che, invece, si sostituisce alla medicina tradizionale ^(1,2).

Nell'ultimo decennio l'uso della medicina alternativa e complementare (CAM - Complementary and Alternative Medicine) è diventato sempre più frequente ^(1,2).

Il National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) del National Institute of Health americano ha definito le terapie CAM come un gruppo di pratiche mediche e salutistiche e di prodotti differenti, che non sono attualmente considerati parte integrante della medicina convenzionale

La classificazione del NCCAM è sotto riportata ⁽³⁾

Categoria	Definizione	Esempi
Sistemi medici alternativi	Sistemi medici costruiti su, ed associati con, sistemi completi di teoria e pratica	omeopatia, naturopatia, Ayurvedica
Interventi psico-fisici	Tecniche indicate per aumentare le capacità mentali di controllo dei sintomi e delle funzioni corporee	Meditazione, preghiera, terapie che aiutano a sviluppare la creatività come arte, musica e danza
Terapie basate sulla biologia	Uso di sostanze naturali come erbe, vitamine e cibo	Erbe, vitamine, supplementi dietetici o altri prodotti naturali
Manipolazioni e metodi basati sul corpo	Uso di manipolazioni e movimenti di una o più parti del corpo	Manipolazione chiropratica od osteopatica, massaggi
Terapie energetiche	Particolari terapie basate sulla manipolazione dei punti energetici che avvolgono e penetrano il corpo	Qi gong, Reiki e pressioni terapeutiche
	Terapie bioelettromagnetiche che comportano l'uso di vari campi elettromagnetici	Campi pulsatili, campi magnetici, campi a corrente continua o alternata

Bibliografia

1. Eisenberg DM et al. Unconventional medicine in the United States-prevalence costs, and patterns of use. N Engl J Med. 1993;329:1200-1204.
2. Eisenberg DM et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. JAMA. 1998;280:1569-1575.
3. National Institutes of Health. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What Is Complementary and Alternative Medicine (CAM)? Available at: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>. Accessed June 24, 2002.

INTERAZIONI FRA ERBE MEDICINALI E FARMACI ANTIRETROVIRALI

(Francesco Salvo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

Uso di erbe medicinali da parte di pazienti affetti da AIDS

Duggan et al.⁽¹⁾ hanno osservato che su 191 pazienti affetti da HIV; il 67% ricorreva o aveva fatto ricorso ad una medicina complementare o alternativa (CAM). Di questo 67%, circa la metà era in terapia con erbe medicinali. La maggior parte dei pazienti usava prodotti CAM affiancandoli alla medicina convenzionale e solo il 7% faceva ricorso esclusivamente alla CAM per controllare l'infezione.

Tra il 1995 ed il 1997, 1675 donne ed uomini sieropositivi hanno partecipato ad uno studio chiamato Alternative Medicine Care Outcomes in AIDS (AMCOA). Il 63% di questi utilizzava anche farmaci antiretrovirali. Questi pazienti hanno usato più di 1600 diverse terapie CAM che includevano 1200 sostanze, come antiossidanti, vitamine ed erbe medicinali. L'aglio (52,5%), il ginseng (33,9%), l'echinacea purpurea (33,7%) e l'aloè (26,3%) erano le erbe più usate. I soggetti presi in esame sostenevano che le terapie CAM miglioravano la qualità della loro vita, riducevano lo stress e davano loro un equilibrio fisico/spirituale⁽²⁾.

Riferivano inoltre che i supplementi CAM li aiutavano a combattere la riduzione del peso corporeo, la nausea, la diarrea, il virus o comunque la depressione immunitaria e davano sollievo da stress e depressione⁽³⁾.

Sicurezza delle erbe medicinali

Sebbene venga da più parti riferito che le erbe medicinali allevierebbero i sintomi, aumenterebbero le aspettative di sopravvivenza e la volontà di sconfiggere la malattia⁽⁴⁾, esse non sono scevre da rischi in quanto:

- possono interagire con i farmaci convenzionali;
- possono esserci errori di identificazione dell'erba in quanto spesso l'etichetta non riporta accuratamente le componenti del prodotto;
- non sono sottoposte ai normali controlli prima di essere immesse sul mercato;
- non sono soggette (come per i farmaci) ai normali studi premarketing d'efficacia e sicurezza.

Inoltre, come da più parti riportato⁽⁵⁻⁹⁾, i pazienti che usano le erbe medicinali possono ritardare il trattamento medico convenzionale e possono avere una cognizione (errata) dei prodotti naturali come prodotti sicuri. E' osservazione giornaliera che le erbe medicinali sono generalmente pubblicizzate come naturali e quindi prive di rischi, tuttavia molte di esse contengono ingredienti carcinogeni od epatotossici^(7,9).

Interazioni tra erbe e farmaci antiretrovirali

Nel controllo dell'AIDS il più grosso pericolo nell'uso contemporaneo dei prodotti alle erbe risiede nella potenziale interazione con i farmaci antiretrovirali. Tali interazioni possono indurre:

1. aumento della tossicità dell'erba;
2. riduzione dell'efficacia dell'erba;
3. aumento della tossicità dell'antiretrovirale;
4. riduzione dell'efficacia dell'antiretrovirale;

L'interazione più preoccupante sia per i pazienti sieropositivi che per i medici che li assistono è la riduzione dell'efficacia della terapia antiretrovirale. L'importanza dei livelli ottimali di farmaco antiretrovirale nell'organismo è dimostrata da studi che dimostrano: a) che l'incremento dei livelli plasmatici di indinavir si associa ad una riduzione della carica virale⁽¹⁰⁾, b) che l'incremento dei livelli plasmatici di efavirenz si associa ad un aumento della sua tossicità⁽¹¹⁾, c) che una riduzione dei livelli plasmatici di efavirenz si associa ad un aumentato insuccesso terapeutico⁽¹¹⁾.

Interazioni con l'iperico

È noto che l'iperico riduce le concentrazioni sieriche di indinavir. L'iperico aumenta l'espressione della P-glicoproteina, un trasportatore attivo che riduce i livelli intracellulari di indinavir, riducendone l'azione antiretrovirale. Inoltre l'iperico induce l'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 di cui l'indinavir è substrato, riducendone la sua concentrazione e quella di tutti i farmaci che vengono metabolizzati da questo isoenzima⁽¹²⁾. Pertanto deve essere assolutamente evitata la associazione di inibitori delle proteasi e della trascrittasi inversa con l'iperico.

Interazioni con l'aglio

L'associazione con aglio induce una significativa riduzione della concentrazione di saquinavir ⁽¹³⁾, i cui livelli plasmatici ritornano ai livelli di partenza dopo almeno 10 giorni dopo l'interruzione della assunzione di aglio. La causa di questa prolungata riduzione della concentrazione serica del farmaco è sconosciuta, ma potrebbe essere associata o ad un metabolita o una componente dell'aglio con un'elevata emivita plasmatica ed una prolungata azione d'induzione enzimatica ⁽¹³⁾. Inoltre, l'associazione di aglio e ritonavir causa gravi effetti avversi gastrointestinali ⁽¹⁴⁾.

Interazioni con l'Echinacea purpurea

L'Echinacea purpurea è controindicata in patologie croniche come diabete, asma bronchiale, patologie allergiche, **immunodeficienze**, leucemie, collagenopatie e **infezione da HIV**. Molte controindicazioni derivano dal mancato soddisfacimento dei criteri dei trials clinici e dalle preoccupazioni teoriche che ne derivano ^(15,16). Le reazioni avverse da echinacea purpurea sono rare e nella maggior parte dei casi sono reazioni di natura allergica ⁽¹⁷⁾.

Bibliografia

1. Standish LJ et al. Alternative medicine use in HIV-positive men and women: demographics, utilization patterns and health status. *AIDS Care*. 2001;13:197-208.
2. Fairfield KM et al. Patterns of use, expenditures and perceived efficacy of complementary and alternative therapies in HIV-infected patients. *Arch Intern Med*. 1998;158:2257-2264.
3. Astin JA. Why patients use alternative medicine. *JAMA*. 1998;279:1548-1553.
4. Ernst E. Complementary AIDS therapies: the good, the bad, and the ugly. *Int J STD & AIDS*. 1997;8:281-285.
5. Valli G, Giardina EGV. Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1083-1095.
6. Klepser TB, Klepser ME. Unsafe and potentially safe herbal therapies. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56:125-138.
7. Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56:523-524.
8. Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit*. 2001;23:591-605.
9. Tyler VE. What pharmacists should know about herbal remedies. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 1996;NS36:29-37.
10. Acosta EP et al. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy*. 1999;19:708-712.
11. Marzolini C et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15:1192-1194.
12. Hennessy M et al. St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:75-82.
13. Piscitelli SC et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002;34:234-238.
14. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med*. 2001;344:984-996.
15. DerMarderosian A, ed. *Echinacea. Facts and Comparisons: The Review of Natural Products*. St Louis, Mo: Wolters Kluwer Company; 2000.
16. Miller LG. Herbal medicinals. *Arch Intern Med*. 1998;158:2200-2211.
17. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med*. 2002;136:42-53.

Sulla sicurezza della kava: da una lettera del prof. Ernst pubblicata su Lancet⁽¹⁾

(Giuseppina Fava, Francesco Salvo e Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

La kava (*Piper methysticum*) è commercializzata nel Regno Unito e negli Stati Uniti come fitoterapico ad azione ansiolitica⁽²⁾. Negli USA, le vendite della kava hanno portato ad un fatturato di 15 milioni di dollari nel 2000, collocando tale prodotto al nono posto nelle vendite delle erbe medicinali⁽³⁾.

Le autorità regolatorie europee sono venute a conoscenza di 30 casi di epatotossicità ed insufficienza epatica associati alla somministrazione della kava, con 1 decesso e 5 pazienti trapiantati⁽³⁾.

Un documento dell'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali menziona 30 casi di epatotossicità, tra cui 6 pazienti con insufficienza epatica⁽⁴⁾.

Le autorità tedesche ed anche quelle di altri paesi stanno prendendo in considerazione di vietare tutti i prodotti contenenti kava⁽³⁾.

Secondo la medicina tradizionale, la kava è indicata per il trattamento della gonorrea, della sifilide e delle cistiti e per indurre il rilassamento muscolare ed il sonno⁽⁵⁾.

Gli effetti indesiderati della kava, fino ad oggi riportati sono generalmente lievi e reversibili, ed includono disturbi gastrointestinali, agitazione, midriasi, reazioni cutanee allergiche e dermatomiosite⁽⁵⁾.

I supplementi contenenti kava sono prodotti attraverso l'estrazione etanolica e acetonica. Cinque dei 9 pazienti con insufficienza epatica avevano usato estratti etanolici⁽⁴⁾, senza aver assunto contemporaneamente altri farmaci. La sintomatologia epatotossica era iniziata dopo un periodo di impiego variabile fra 2 settimane e 2 anni.

L'incidenza di epatotossicità da kava sembra essere inferiore ad 1 caso su 1 milione di dosi giornaliere⁽⁶⁾.

Bibliografia

1. Ernst E. Safety concerns about kava. *Lancet* 2002; 359: 1865
2. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 84-89.
3. Gruenwald J, Freder J. Kava: the present European situation. *Nutraceuticals World* 2002; Jan/Feb: 22-24.
4. EMEA working party on herbal medicinal products. Report of 29-30. www.emea.eu.int/hums/hmpwp/hmpwppr.htm (accessed March 5, 2002)
5. Ernest E, et al. *The desktop guide to complementary and alternative medicine*. Edinburgh: Mosby, 2001.
6. Shulze H, et al. Safety assessment of kavalactone-containing herbal drug in comparison to other psychotropics: presented at Annual Meeting Swiss Society of Pharmacology, September 2001.

Segnalazione giunta al Centro di Farmacovigilanza del Servizio di Farmacia Clinica della Seconda Università degli Studi di Napoli (Resp.: Prof. A. Filippelli)

Danno epatico da Thè cinese

Di Chicco M., Loguercio C.

Cattedra di Gastroenterologia - Seconda Università degli Studi di Napoli

Una donna di 50 anni manifestava da circa 4 anni, in corso di abituali controlli laboratoristici di routine, incremento persistente degli indici di citolisi epatica (AST e ALT circa 4-5 volte i v.n.) e di colestasi (GGT fino a circa 10 volte i v.n.; ALP circa 5 volte i v.n.). Tale ripetuto riscontro imponeva un maggior approfondimento: ella pertanto consultava un primo specialista, che richiedeva una batteria di esami di prima linea, non tralasciando una breve, seppur attenta ed orientata, indagine anamnestica, che escludeva familiarità genetica o ambientale per epatopatie (e dismetabolismi), consumo ed abuso di bevande alcoliche ed evidenziava l'assunzione di estroprogestinici, quale terapia ormonale sostitutiva.

DISCUSSIONE

L'atteggiamento dello specialista consultato in prima istanza è sicuramente corretto perché volto ad accertare fattori di rischio e/o causali apparenti ed inapparenti più frequentemente chiamati in causa nel determinismo del danno epatico, con l'ausilio dell'anamnesi e di indagini laboratoristiche (assetto metabolico; enzimogramma; PT; Q.P.E.; assetto marziale; immunoglobuline; markers epatici; ANA, AMA, ASMA) e strumentali (ecografia addome superiore), di basso costo e buona sensibilità e specificità.⁽¹⁾

UNA CASUALITÀ "FORTUNATA"

La "negatività" delle indagini praticate imponeva di sottolineare il dato emerso in anamnesi farmacologica: pertanto la paziente era stata invitata a sospendere, almeno temporaneamente, l'assunzione di estroprogestinici.⁽²⁾

Tuttavia tale sospensione non sortiva nessun effetto: gli indici di citolisi e colestasi persistevano aumentati. Quindi la paziente richiedeva la consulenza di un secondo specialista e giungeva alla nostra osservazione. Fatta una nuova e più insistita verifica anamnestica e praticato l'E.O. (negativo), si richiedeva la ripetizione di talune indagini laboratoristiche, onde escludere errori di laboratorio, e un nuovo controllo ambulatoriale a breve distanza, a cui si rimandava una dettagliata anamnesi alimentare.

Al successivo controllo la donna riportava le indagini richieste (nuovamente "negative"), ma si faceva accompagnare dalla figlia, che aveva manifestato, anch'ella, da qualche mese un incremento di transaminasi, GGT e ALP. Questa circostanza riproponeva l'importanza di approfondire il dato della "familiarità". Pertanto le due donne si sottoponevano all'indagine alimentare proposta, da cui emergeva l'abitudine, di lunga data della madre e recente della figlia, a consumare thè verde. Tale forte associazione, segnalata in letteratura, imponeva di tentare una diagnosi "ex iuvantibus": prescrivevamo pertanto l'astensione, per entrambe le donne, della bevanda. I successivi controlli hanno mostrato la normalizzazione auspicata degli indici di danno epatico.

CONCLUSIONI

Numerosi "reports" contraddicono la visione popolare che i prodotti a base di erbe, perché naturali, siano innocui; inoltre, il reale numero di possibili o confermate reazioni avverse a rimedi erboristici, tra le quali l'epatotossicità è la più frequente, è molto più alto, perché "sottoriportati".

Tra i composti presenti in queste miscele erboristiche, solo alcuni sono stati individuati e di essi chiarito il meccanismo patologico (alcaloidi pirazolidinici, atractilato); la maggior parte di essi, invece, rimangono indefiniti.⁽³⁾

Note bibliografiche essenziali

1. Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. NEJM, Vol. 242, N° 17, Apr 2000, 1266-1271
2. D. Montgomery Bissali, et Al.. Drug induced liver injury: mechanisms and test systems. Hepatology, Vol. 33, N° 4, Apr 2001, 1009-1013
3. Destleff Schuppan, et Al.. Herbal products for liver diseases: A therapeutic challenge for the new millennium. Hepatology, Vol. 30, N° 4, Oct 1999, 1099-1104

MA HUANG: UN'ERBA MEDICINALE CONTENENTE EFEDRINA. LE SEGNALAZIONI DI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI CONTENUTI NELLA BANCA DATI DELL'FDA.

Francesco Salvo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina

Premessa

Il Ma huang è un'erba appartenente al genere *Ephedra*, molto utilizzata come componente di alcuni supplementi dietetici. Viene assunta principalmente come medicamento "naturale" per perdere peso e come supplemento energetico. Il continuo incremento del suo impiego è probabilmente dovuto alla scarsa conoscenza e sottovalutazione dei suoi potenziali effetti tossici.

Per monitorare gli effetti tossici delle erbe medicinali e dei supplementi dietetici, la FDA ha creato l'ARMS (Adverse Reaction Monitoring System) che raccoglie ed indaga sistematicamente tali effetti. Il suo database è stato utilizzato per investigare gli effetti avversi eventualmente collegati all'uso di ma-huang.

Haller e Benowitz ⁽¹⁾, analizzando i dati della FDA sugli effetti avversi raccolti nel periodo (giugno 1997-marzo 1999), hanno identificato 140 eventi conseguenti all'uso di supplementi dietetici contenenti ma huang, di cui il 47% a carico del sistema cardiovascolare ed il 18% del sistema nervoso centrale.

Più recentemente Samenuk et al ⁽²⁾ hanno analizzato il database per il periodo Gennaio 95-Gennaio 97. Nella banca dati sono stati riscontrati 926 casi di sospetta tossicità da ma huang, 37 dei quali (23 donne, 14 uomini con un'età di 43 ± 23 anni) rappresentati da gravi eventi cardiovascolari.

In particolare sono stati segnalati:

- 16 casi di stroke (3 fatali) di cui 12 in donne. L'età media di questi pazienti era di 44 ± 13 anni. Di questi casi, 12 erano rappresentati da stroke ischemico e 4 da quello emorragico.
- 10 casi di infarto del miocardio, di cui 7 in donne. L'età media era di 44 ± 14 anni. Otto pazienti subirono cateterizzazione cardiaca, risultando 3 normali, 4 con una ostruzione delle coronarie ed 1 con dissezione dell'arteria coronarica circonflessa. I livelli ematici di creatinina erano 1509 ± 914 U/L, e la frazione MB era di $85,6 \pm 40,6$ U/L.
- 11 casi di morte improvvisa (1 sopravvissuto dopo rianimazione), di cui 4 donne. L'autopsia in 7 casi mostrò un cuore normale, in 1 la presenza di arteriosclerosi che occludeva il lume della grande arteria coronaria per più del 70%, in 3 la presenza di cardiomiopatie. L'età media di questi pazienti era di 40 ± 14 anni.

Dei 37 pazienti, 33 (89%) prendevano il ma huang da più di una settimana, 27 (73%) da più di 1 mese. L'esame delle cartelle cliniche di 36 di questi pazienti e le interviste telefoniche ai sopravvissuti od ai familiari degli stessi hanno permesso di appurare quanto segue:

1. il preparato contenente ma-huang era stato sempre utilizzato secondo le raccomandazioni del produttore;
2. il preparato era stato assunto per perdere peso, per ragioni energetiche o per migliorare il tono muscolare (bodybuilding);
3. nessun paziente aveva una storia clinica o dati tossicologici che indicavano l'uso di altre sostanze;
4. in un solo paziente vi erano eventi cardiovascolari pregressi.

Conclusioni

I dati della FDA dimostrano che il ma huang è associato a morte improvvisa nonostante l'assenza di alterazioni strutturali del cuore.

Una considerevole porzione di pazienti risulta: a) giovane e senza altri fattori di rischio per patologie cardiovascolari (es diabete, ipertensione, fumo o familiarità positiva per le stesse); b) avere un'età inferiore a quella della popolazione generale che è tipicamente esposta a stroke, infarto del miocardio e morte improvvisa.

Ciò fa presupporre che questa erba medicinale venga usata prevalentemente da una popolazione giovanile. La patogenesi degli eventi avversi cardiovascolari è difficilmente valutabile, ma sembra comunque assimilabile a quella dell'efedrina, l'alcaloide attivo del ma huang.

Il ma huang, così come l'efedrina, aumenta la disponibilità di catecolamine normalmente liberate nel vallo sinaptico a livello cardiaco e celebrale, aumentando così lo stimolo dei recettori alfa e beta adrenergici ⁽³⁾. Il risultato è un aumento della pressione sanguigna secondario ad un aumento del ritmo cardiaco, della frazione d'eiezione e delle resistenze periferiche ⁽⁴⁾.

L'efedrina viene ben assorbita per via orale e viene escreta in massima parte immodificata attraverso i reni, con un'emivita di 2,7-3,6 ore ⁽⁵⁾.

L'indice terapeutico dell'efedrina è basso, con effetti tossici sia a breve che a lungo termine ⁽⁵⁾.

L'efedrina è stata associata ad ictus ischemico ed emorragico, specie se associata ad altri stimolanti comuni ⁽⁶⁾. Produce vasospasmo arterioso durante l'anestesia spinale ⁽⁶⁾ e, se somministrata endovena, può causare infarto acuto del miocardio ⁽⁷⁾.

Un'overdose di efedrina causa morte improvvisa ⁽⁸⁾,

La somministrazione continuata nel tempo causa la tipica cardiomiopatia riconducibile ad eccesso di catecolamine ^(9,10).

Bibliografia

1. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343:1833-1838.
2. Samenuk D, et al. : Adverse cardiovascular events temporally associated with ma-huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77: 12-16.
3. Sapru Hn, Theodorides TC. Autonomic Nervous System. In: Theodorides TC, ed. *Essentials of Pharmacology.* 2nd ed. Boston, Mass: Little, Brown; 1996:58
4. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonist. *Goodman & Gilman's The pharmacological basics of therapeutics.* 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996:221.
5. Pentel P. toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA.* 1984; 252:1898-1903.
6. Weesner KM et al. Cardiac arrhythmias in an adolescent following ingestion of an over-the-counter stimulant. *Clin Pediatr.* 1982; 21:700-701.
7. Cockings JG, Brown M. Ephedrine abuse caused acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 1997; 167:199-200.
8. Van Mieghem W et al. Ephedrine-induced cardiomyopathy [letter]. *BMJ.* 1978;1:816.
9. To LB et al. Ephedrine-induced cardiomyopathy. *Med J Aust.* 1980;2:35-36.
10. Isner Jm et al. Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med.* 1986;315:1438-1443.

PRESENZA DI METALLI PESANTI NELLA MEDICINA TRADIZIONALE CINESE: CASE REPORTS

Francesco Salvo - Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina.

Premessa

Le medicine tradizionali cinesi (TCM) sono costituite da una miscela complessa di molte (spesso 20 o più) differenti piante medicinali ed alcune contengono anche altri elementi (esempio parti animali) ⁽¹⁾. Sono utilizzate per un'ampia varietà di condizioni patologiche in estremo oriente, ma stanno raggiungendo una certa popolarità anche in occidente ^(2,3). La loro tossicità è stata ripetutamente analizzata ^(1,4). Esistono in letteratura dati che confermano che tali medicine sono spesso contaminate con metalli pesanti.

Contaminazione con arsenico

1. Tay e Seah ⁽⁵⁾ hanno riportato 75 casi di intossicazione a seguito della somministrazione di differenti preparazioni erboristiche cinesi utilizzate per l'asma. I pazienti hanno presentato disturbi a carico della cute (91%), del sistema nervoso (51%), del sangue (23%) e dell'apparato gastroenterico (23%). L'assunzione dei medicinali variava da breve (30%) a lungo (70%) periodo. L'esame delle urine o dei capelli dei pazienti e delle erbe medicinali rivelò la presenza di arsenico. I pazienti vennero trattati con dimercapolo. In un caso l'esito dell'intossicazione è risultato fatale mentre 10 pazienti svilupparono successivamente tumori.
2. Wong et al ⁽⁶⁾ hanno descritto il caso di una donna cinese di 48 anni che aveva assunto TCM per circa 30 anni e che aveva sviluppato abbreviazione del respiro, papula cheratosiche ed iperpigmentazione. La presenza di arsenico nelle urine confermò l'intossicazione. Alla paziente venne diagnosticato un carcinoma polmonare a piccole cellule.
3. Gli stessi autori ⁽⁶⁾ hanno descritto un secondo caso di un maschio cinese di 50 anni che aveva assunto Sinlak per 4-5 anni e che aveva sviluppato un carcinoma a cellule squamose del polpaccio,

ittero rigonfiamento addominale ed iperpigmentazione cutanea. La presenza di arsenico nelle urine confermò l'intossicazione a seguito della quale l'uomo andò incontro ad encefalopatia epatica ed andò incontro a morte dopo sette giorni.

4. Sempre gli stessi autori ⁽⁶⁾ hanno descritto un terzo caso di un maschio cinese di 48 anni che aveva assunto Sinlak per circa 3 anni e che aveva sviluppato lesioni cheratosiche multiple con un carcinoma squamoso. La presenza di arsenico nelle urine confermò l'intossicazione.
5. Wong et al ⁽⁷⁾ hanno descritto i casi di 14 pazienti con tipiche lesioni cutanee da intossicazione da arsenico e presenza di arsenico delle urine a seguito di assunzione di varie erbe cinesi per circa 6 anni. Di questi pazienti 11 svilupparono carcinomi a cellule squamose.
6. Cuncha et al ⁽⁸⁾ hanno descritto il caso di una bambina di 3 anni che a seguito di assunzione di un medicamento chiamato "lu huang chieh tu pien" per un periodo imprecisato sviluppò febbre, vomito, diarrea, dispnea, edema polmonare, pericardite, acidosi metabolica, insufficienza renale ed epatica, edema celebrale. L'intossicazione da arsenico fu confermata dalle elevate concentrazioni urinarie del metallo. L'esito risultò fatale.

Contaminazione con cadmio

1. Wu et al ⁽⁹⁾ hanno descritto il caso di una donna di 34 anni che a seguito di assunzione di un miscela di erbe cinesi per circa 3 mesi sviluppò poliuria polidipsia e debolezza generalizzata. L'intossicazione da cadmio fu confermata dalle elevate concentrazioni urinarie del metallo. L'esito risultò in diabete insipido irreversibile di origine renale.

Contaminazione con mercurio

1. Kang-Yum ed Oraranski ⁽¹⁰⁾ hanno descritto il caso di un bambino di 4 anni che a seguito di assunzione per tre mesi di una preparazione definita Tse koo choy sviluppò sintomi neurologici quali discinesie e disfagia. L'esame delle urine e del medicamento rivelò la presenza di mercurio e fu trattato con terapia chelante. I sintomi si protrassero per 11 mesi.
2. Gli stessi autori ⁽¹⁰⁾ hanno riportato il caso di un uomo di 50 anni trattato per 5 giorni con Quin fen che andò incontro a morte dopo aver sviluppato perdita di appetito, nausea, vomito, orticaria; edema al volto. L'esame delle urine rivelò la presenza di mercurio.
3. Sempre gli stessi autori ⁽¹⁰⁾ hanno riportato il caso di un uomo di 37 anni trattato per un periodo non precisato con Quin fen che andò incontro a morte dopo aver sviluppato perdita di appetito, nausea, vomito, letargia ed insufficienza renale. L'esame delle urine rivelò la presenza di mercurio.
4. Li et al ⁽¹¹⁾ hanno riportato il caso di un bambino di 5 anni con ulcere orali che fu trattato con anguria ghiacciata che fu applicata come spray fino a 20 volte al giorno per 4 settimane. La dose raccomandata per le ulcere orali è di due applicazioni giornaliere. Il bambino sviluppò irritabilità, rush cutanei transitori al tronco, attacchi improvvisi di tic motori e vocali. L'esame delle urine rivelò la presenza di mercurio così come l'esame dello spray. La sospensione della terapia portò alla scomparsa della sintomatologia in 2 settimane.

Contaminazione con piombo

1. Lightfoote et al ⁽¹²⁾ hanno descritto il caso di una donna cinese di 59 anni che a seguito di assunzione di due pillole di erbe cinesi per un periodo di 4 mesi sviluppò dolore generalizzato. Ricontrata la presenza di piombo nelle urine fu trattata con terapia chelante e guarì.
2. Chan et al ⁽¹³⁾ hanno descritto il caso di un bambino di 4 anni che a seguito di assunzione di 4 differenti TCM a partire dalla nascita sviluppò febbre, tosse, anoressia, vomito, convulsioni tonico-cloniche ripetute. Ricontrata la presenza di piombo sia nelle urine che nelle differenti TCM, il bambino fu trattato con terapia chelante ed anticonvulsivanti e guarì.
3. Levitt et al ⁽¹⁴⁾ hanno riportato il caso di un bambino di circa 6 anni che a seguito dell'assunzione di "Pay-loo-ah" per un periodo non riportato non ha sviluppato alcun sintomo pur contenendo la preparazione l'8% di piombo.
4. Yu e Yeung ⁽¹⁵⁾ hanno descritto il caso di un neonato di 2 mesi che a seguito di assunzione di due pillole di erbe cinesi per un periodo di 4 differenti TCM sin dal quarto giorno di vita sviluppò convulsioni. Venne riscontrata la presenza di piombo nelle urine e le preparazioni contenevano oltre il 23% di piombo. A seguito di terapia chelante, anticonvulsivante e di penicillamina il neonato guarì ma il suo sviluppo risultò ritardato.
5. Markowitz et al ⁽¹⁶⁾ hanno descritto il caso di un maschio coreano di 35 anni che a seguito di assunzione di "Haige fen" per un periodo di 4 settimane sviluppò coliche addominali, dolore

muscolare e fatica. Venne riscontrata la presenza di piombo nelle urine. A seguito di terapia chelante guarì.

6. Wu et al ⁽¹⁷⁾ hanno descritto il caso di una donna di 52 anni che a seguito di assunzione di "Cordyceps Powder ", per un periodo di 6 mesi non sviluppò alcun sintomo pur contenendo il preparato 414 mcg di piombo per grammo e risultando nelle urine una concentrazione di 30-46 mcg/dl di piombo.
7. Sempre Wu et al ⁽¹⁷⁾ hanno descritto il caso di una donna di 72 anni che a seguito di assunzione di "Cordyceps Powder ", per un periodo di 12 mesi sviluppò perdita dell'appetito e malessere generale. Il preparato conteneva 20 mcg di piombo per grammo e nelle urine era presente una concentrazione di 130 mcg/dl di piombo. Venne praticata terapia chelante ma non viene riportato nella segnalazione l'esito della reazione.

Contaminazione con piombo e tallio

1. Shauemberg et al ⁽¹⁸⁾ hanno descritto il caso di una donna di 42 anni che a seguito di assunzione di TCM per un periodo di 2 settimane sviluppò parestesia, instabilità di peso e perdita di capelli. L'analisi spettrografica del TCM rivelò la presenza di tallio (3,05%) e piombo (2,88%). Senza nessuna terapia, dopo la sospensione, la paziente guarì.
2. Shauemberg et al ⁽¹⁸⁾ hanno riportato il caso di un'altra donna (56 anni) che a seguito di assunzione della stessa preparazione per un periodo di 3 mesi sviluppò Caduta dei capelli; vomito; insensibilità alle pianta del piede. L'analisi spettrografica del TCM rivelò la presenza di tallio (3,05%) e piombo (2,88%). Senza nessuna terapia, dopo la sospensione, la paziente guarì.

Rischio di intossicazione con l'uso di erbe cinesi

- Secondo Chu et al ⁽¹⁹⁾, che hanno selezionato con sistema random 2803 soggetti taiwanesi ed hanno controllato i loro valori di piombemia, l'uso delle TCM è un fattore di rischio significativo per elevati livelli di piombemia con un odds ratio di 3,09 (95% di intervallo di confidenza, tra 1,60 e 5,97).

Secondo Cheng et al ⁽²⁰⁾, che hanno condotto uno studio su 319 bambini taiwanesi d'età compresa tra 1 e 7 anni e chiesto ai loro genitori se potessero esserci correlati possibili fattori di rischio, l'assunzione di "ba-baw-san" è risultata, in un'analisi di regressione multipla, significativamente associata (P=.038) ad un incremento della piombemia.

Conclusioni

In accordo a Ernst e Thompson Coon ⁽²¹⁾:

- una grande parte dei presidi della medicina tradizionale cinese sono contaminati da metalli pesanti.
- i bambini sono particolarmente suscettibili e relativamente spesso vanno incontro ad intossicazioni
- è fondamentale che il personale sanitario sia a conoscenza di tale problema, sia capace di riconoscere i sintomi clinici di una intossicazione da parte dei metalli pesanti, e sia capace di informare i pazienti di tali eventualità.

La contaminazione con metalli pesanti può essere accidentale (tramite utensili o contenitori utilizzati per la preparazione artigianale del prodotto ⁽²⁰⁾, per contaminazione del terreno dove le piante sono cresciute ⁽²²⁾, o per contaminazione anche dei prodotti minerali ed animali che sono parte integrante del prodotto finale ⁽²³⁾. Infine non va sottovalutata la possibilità che la contaminazione sia voluta, anche se involontaria, in base ad una supposta attività curativa di questi elementi.

Bibliografia

1. Ernst E. Risks associates with complementary therapies. In: Dukes MN, Aronson JK, editors, Meyler's side effects of drugs. 14th edition. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. P. 1649-1681
2. Ernst E, White AR. The BBC survey of complementary medicine use in the UK. Complement Ther Med 2000;8:32-6.
3. Eisemberg D et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. JAM 1998;280:1569-75.
4. Chan YK, Critchley JA. Usage and adverse effects of chinese herbal medicines. Hum Exp Toxicol 1996;15:5-12.

5. Tay CH, Seah SC. Arsenic poisoning from anti-asthmatic herbal preparations. *Med J Aus* 1975;2:424-8
6. Wong ST et al. The spectrum of cutaneous and internal malignancies in chronic arsenic toxicity. *Singapore Med J* 1998;39:171-3
7. Wong SS et al. Cutaneous manifestation of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:179-185.
8. Cuncha J et al. Arsenic and acute lethal intoxication. *Hong Kong Pharm J* 1998;7:50-3.
9. Wu MS et al. Multiple tubular dysfunction induced by mixed Chinese herbal medicine containing cadmium. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:867-70.
10. Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:235-9.
11. Li AM et al. Mercury intoxication presenting with tics. *Arch Dis Child* 2000;83:174-5.
12. Lightfoote J et al. Lead intoxication in an adult caused by Chinese herbal medication. *JAMA* 1977;238:1539.
13. Chan H et al. Lead poisoning from ingestion of Chinese herbal medicine. *Clin toxicol* 1977;10:273-81.
14. Levitt C et al. Sources of lead poisoning. *JAMA* 1984;252:3127-8.
15. Yu EC, Yeung CY. Lead encephalopathy due to herbal medicine. *Chin Med J (Engl)* 1987;100:915-7.
16. Markowitz SB et al. Lead poisoning due to Hai Ge Fen: the porphyrin content of individual erythrocytes. *JAMA* 1994;271:932-4.
17. Wu TN et al. Lead poisoning caused by contaminated Cordiceps, a Chinese herbal medicine : two case reports. *Sci Total Environ* 1996;182:193-5.
18. Shaumburg HH, Berger A. alopecia and sensory polyneuropathy from thallium in a Chinese herbal medication. *JAMA* 1992;268:3430-1.
19. Chu JF et al. Risk factors for high blood lead levels among the general population in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 1998;14:775-81.
20. Cheng TJ et al. Chinese herbal medicine, sibship, and blood lead in children. *Occup Environ Med* 1998;55:573-6.
21. Ernst E, Coon JT: Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review
22. Espinoza EO et al. Arsenic and mercury in traditional Chinese herb balls [letter]. *N Engl J Med* 1995;333:803-4.
23. Koo HL, Woo SO. Chinese proprietary medicine in Singapore: regulatory control of toxic heavy metals and uncleared drugs. *Drug Saf* 2000;23:351-62.

ERBE MEDICINALI PER IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DELLA MENOPAUSA

Laura Galatti e Alessandra Russo, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Messina

La menopausa è un evento naturale ed alcune donne sono comprensibilmente reticenti a prendere una terapia a base di farmaci come la terapia ormonale sostitutiva (HRT) per un "evento naturale" ⁽¹⁾. Le donne sono inoltre scoraggiate dagli effetti collaterali dell'HRT, particolarmente il basso rischio aumentato di cancro al seno associato all'uso a lungo termine ⁽²⁾. Così, molte donne usano erbe medicinali, integratori o modificano la dieta per cercare di gestire i sintomi della menopausa, ed alcune delle "alternative naturali" usate includono ⁽¹⁾:

- medicina erboristica cinese
- dong quai (*angelica sinensis*)
- enotera (*Oenothera biennis*)
- cimifuga racemosa
- isoflavoni

Medicina erboristica cinese

La medicina erboristica cinese viene utilizzata da centinaia di anni in quel paese per trattare i sintomi della menopausa. I trial clinici condotti in Cina hanno mostrato che tali medicine alleviano i sintomi della menopausa nelle donne cinesi (3,4). La preparazione cinese utilizzata risulta costituita da 12 principi attivi sotto riportati, con le posologie indicate.

Nome farmaceutico	Nome cinese	Dose in grammi x erba secca x giorno
Rehmannia glutinosa	Shu Di Huang	15
Cornus officinalis	Shan Zhu Yu	10
Dioscorea opposita	Shan Yao	12
Alisma orientalis	Ze Xie	8
Paeonia suffruticosa	Dan Pi	8
Poria cocos	Fu Shen	12
Citrus reticulata	Chen Pi	5
Lycium chinensis	Di Gu Pi	20
Albizzia julibrissin	He Huan Pi	15
Zizyphus jujuba	Suan Zao Ren	10
Eclipta prostrata	Han Lian Cao	15
Ligustrum lucidum	Nu Zhen Zi	10

Come si può osservare, si tratta di differenti principi attivi che rendono difficile stabilire quali di essi è realmente efficace. Allo scopo di valutare la loro efficacia e sicurezza e di migliorare le conoscenze sulle erbe medicinali e sulla menopausa, Davis e coll. (5) hanno costruito un trial clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo, in donne australiane in menopausa.

Fra agosto 1998 ed aprile 1999, sono state reclutate 55 donne australiane in postmenopausa in un'area urbana, che sono state trattate per 12 settimane con il miscuglio di erbe cinesi sopra riportato (n=28) o placebo (n=27) assunto 2 volte al dì, come bevanda.

Il primo end-point era quello di modificare la frequenza di eventi vasomotori (vampate di calore e sudorazione notturna). L'end-point secondario era quello di modificare il punteggio ottenibile tramite il questionario Menopause Specific Quality Life (MENQOL).

Il trattamento sia con placebo che con la preparazione cinese ha indotto una riduzione nella frequenza media settimanale di eventi vasomotori, rispettivamente del 31 e del 15%. Il risultato pertanto dimostra che il placebo ha un effetto migliore, sebbene non significativo, del trattamento. Anche le risposte al questionario dimostrano un miglioramento con i due trattamenti, anche in questo caso senza differenze significative tra placebo e preparazione.

Per quel che riguarda gli eventi avversi riportati, non è stata riscontrata differenza tra i due gruppi.

L'emorragia addominale è stata riportata da 3 donne trattate col placebo e da una trattata con la preparazione erboristica; due donne trattate con quest'ultima hanno riportato dolore all'addome inferiore e feci liquide. Quindici donne (9 trattate col placebo; 6 trattate con la preparazione erboristica) hanno riportato mal di testa, dolore alle articolazioni e vertigini.

Dong Quai (Angelica sinensis)

Un trial clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo condotto da Hirata e coll. (6) ha valutato l'effetto del dong quai sulle cellule vaginali e sullo spessore endometriale in 71 donne, di età media 52.4 ± 6 , in menopausa (livelli di FSH < 30 mIU/ml), con vampate di calore. Il trattamento è durato 24 mesi e sono stati valutati lo spessore endometriale per mezzo di ultrasonografia transvaginale, le cellule vaginali attraverso la loro maturazione cellulare ed i sintomi della menopausa mediante l'indice di Kupperman e un diario su cui annotare le vampate di calore. I risultati non hanno permesso di vedere significative differenze tra dong quai e placebo su tutti i parametri valutati.

Enotera (Oenothera biennis)

Un trial clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo condotto da Chenoy e coll (7) ha valutato l'effetto dell'acido gamolenico presente nell'olio di enotera sulle vampate di calore e sulla sudorazione associate alla menopausa. Sono state randomizzate 56 donne in menopausa che soffrivano almeno 3 volte al giorno di vampate di calore. Sono state trattate con olio di enotera (4 capsule da 500 mg BID) con 10 mg di vitamina E naturale o 500 mg di paraffina liquida per 6 mesi. Sono stati analizzati 56 diari, di cui 28 di donne che

avevano assunto acido gamolenico e 28 di coloro che avevano assunto placebo. Delle 56 donne arruolate, hanno completato il trial 18 donne trattate con acido gamolenico e 17 trattate con placebo. Nell'ultimo ciclo di trattamento disponibile confrontato con il ciclo di controllo, il miglioramento medio nel numero di vampate è stato 1.9 (0.4) ($P < 0.001$) per le vampate diurne e 0.7 (0.3) ($P < 0.05$) per le vampate notturne nelle donne che avevano assunto placebo; i valori corrispondenti nelle donne che avevano assunto acido gamolenico sono stati 0.5 (0.4) e 0.5 (0.3). L'unico miglioramento significativo nelle donne che avevano assunto acido gamolenico è stato rappresentato da una riduzione nel numero massimo di vampate notturne (1.4 (0.6); $P < 0.05$). Pertanto si è dedotto che l'acido gamolenico non offre nessun beneficio rispetto al placebo nel trattamento delle vampate da menopausa.

Cimicifuga racemosa

Gli estratti di tale erba sono stati oggetto di 2 trials clinici ^(8,9), nei quali entrambi hanno mostrato di avere un effetto significativamente superiore al placebo sui sintomi della menopausa, senza possedere contemporaneamente effetti estrogenici sull'epitelio vaginale, sui livelli ormonali e sullo spessore endometriale. In Germania, tali estratti vengono frequentemente associati all'iperico per il trattamento dei sintomi menopausali.

Isoflavoni

Secondo una "consensus opinion" della North American Menopause Society ⁽¹⁰⁾, "sebbene alcuni dati sembrino supportare l'efficacia degli isoflavoni nel ridurre l'incidenza e la gravità delle vampate di calore, molti studi non hanno trovato nessuna differenza tra coloro che assumevano isoflavoni ed i controlli".

Al momento, quindi, le evidenze scientifiche disponibili indicano che la maggior parte dei prodotti fitoterapici che le pazienti assumono per i sintomi della menopausa sono inefficaci.

Alla luce di ciò, Eden ⁽¹⁾ suggerisce di fornire alle donne in menopausa e che cercano sollievo per i loro sintomi le seguenti informazioni:

- I fitoterapici non devono essere consigliati per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi.
- Le donne dovrebbero essere informate sul fatto che l'inizio dell' HRT per il sollievo dei sintomi della menopausa non significa necessariamente che essa debba essere assunta per tutta la vita - molte donne sono in HRT per un anno o due e possono quindi essere sicure ed abbandonare facilmente il trattamento senza ricomparsa dei sintomi della menopausa. Tuttavia alcune donne avranno bisogno di continuare l'HRT per alleviare sintomi persistenti.
- Le donne in menopausa che non sono in HRT a lungo termine dovrebbero essere incoraggiate a sottoporsi ripetutamente alla valutazione della densità ossea (BMD). Se la loro BMD diventa bassa, allora possono incominciare l'HRT o una terapia alternativa (come l'alendronato o il raloxifene).
- Le donne che scelgono di trattare i sintomi della menopausa con le erbe medicinali, dovrebbero essere incoraggiate a mantenere un buon apporto di calcio (1000-1500 mg al giorno) o tramite la dieta o con integratori e di considerare di fare un esame della BMD ogni due anni.
- Alcune donne richiederanno estrogeni per via topica per i sintomi vaginali.

Bibliografia

1. Eden JA. Herbal medicines for menopause: do they work and are they safe? Evidence about efficacy and safety of herbal medicines is accumulating. MJA 2001; 174: 63-64.
2. Collaborative group on hormone factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 5,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-1059.
3. Yao SA. Review on the research and development of Chinese medicine in menopausal syndrome (in Chinese). J Tradit Chin Med 1994; 35: 112-114.
4. Li CJ. Menopausal symptoms. In: Dai DY, editor. Current application and research of Chinese medicine and pharmacology: gynecology. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Publishing House, 1995; 174-182.
5. Davis S R, et al. The effects of Chinese Medical herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women. A randomised controlled trial. MJA 2001; 174: 68-71.
6. Hirata JD, et al. Does Dong Quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double blind placebo controlled trial. Fertil Steril 1997; 68: 981-986.
7. Chenoy R, et al. Effective oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. BMJ 1994; 308: 501-503.

8. Eden JA, Mackey R, McFarland K, et al. A pilot study of Remifemin for menopausal symptoms [abstract]. Australasian Menopause Society Congress, October 1997, abstract book: 97.
9. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium: double blind study -- cimifuga vs estrogenic substances. Therapeuticon 1987; 1; 23-31.
10. The role of isoflavones in menopausal health: Consensus opinion of the North American Menopause Society. Menopause 2000; 7: 215-229.

EFFICACIA DI PRODOTTI A BASE DI ERBE MEDICINALI COMUNEMENTE UTILIZZATI.

Alessandra Russo e Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università degli Studi di Messina

Alla luce dell'ampio uso che viene fatto oggi di prodotti a base di erbe medicinali, si ricorda che quasi mai è possibile trovare nelle pubblicazioni scientifiche più accreditate dati comprovanti la loro efficacia. La dimostrazione di efficacia non può che derivare da trial clinici, analisi sistematiche e metanalisi ⁽¹⁾. Il dott. Edzard Ernst ha recentemente pubblicato sul Medical Journal of Australia ⁽²⁾ un lavoro che valuta la sicurezza e l'efficacia della medicina complementare e alternativa, fra cui i prodotti a base di erbe medicinali, analizzando i trial clinici randomizzati.

In questo studio viene riportata la seguente tabella, che fa il punto della situazione.

Tabella. Erbe medicinali per cui sono state pubblicate analisi sistematiche e metanalisi⁷.		
Nome comune della pianta	Indicazione	Prova dell'efficacia
Aloe vera	Varie	Scarsa
Carciofo	Iperlipoproteinemia	Scarsa
Erba di San Giovanni (iperico)	Depressione lieve/moderata	Molto buona
Ginger	Nausea/vomito	Incoraggiante
Ginkgo biloba	Demenza	Buona
Ginkgo biloba	Cladictio intermittens	Buona
Ginkgo biloba	Tinnito	Incoraggiante
Ginseng	Varie	Scarsa
Ippocastano	Insufficienza venosa cronica	Buona
Kava	Ansia	Molto buona
Matricaria amarella	Prevenzione dell'emicrania	Incoraggiante
Menta piperita	Sindrome del colon irritabile	Incoraggiante
Valeriana	Insonnia	Incoraggiante
Vischio	Neoplasia	Scarsa

Per quel che riguarda l'uso del vischio (*Viscum album*) nel trattamento del cancro, uso che ha ottenuto una vasta popolarità in Europa e che si sta estendendo anche agli Stati Uniti ed all'Australia, un'analisi sistematica di tutti gli 11 trial clinici controllati fino ad oggi condotti ha fornito risultati deludenti ^(3,4). Va tenuto presente che l'efficacia di ogni prodotto fitoterapico va valutata per ciascuna delle supposte indicazioni. La cosa non è semplice per differenti ragioni, in particolare:

1. nella fitoterapia tradizionale, in una singola prescrizione vengono impiegate misture, spesso individualizzate, di diverse erbe medicinali, talvolta più di 20;
2. per molte piante medicinali non è possibile definire i principali costituenti attivi;

3. gli effetti clinici della maggior parte dei prodotti erboristici derivano da più di un composto attivo ed in molti casi non è stato identificato l'esatto range.
4. i trial clinici hanno un disegno non sempre appropriato.

Bibliografia

1. Ernst E. Herbal medicine. A concise overview for professionals. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000.
2. Ernst E. A primer of complementary and alternative medicine commonly used by cancer patients. MJA 2001; 174: 88-92
3. Kleijnen J, Knipschild P. Mistletoe treatment for cancer: review of controlled trials in humans. Phytomedicine 1994; 1: 255-260.
4. Ernst E. Complementary therapies in palliative cancer care. Cancer. 2001; 91: 2181-2185.

Fitoterapia, medicina complementare o integrata

(Laura Galatti ed Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina)

La popolarità della medicina alternativa o complementare è aumentata durante l'ultimo decennio. Nel 1997 quasi il 42% della popolazione degli Stati Uniti ha usato una di queste terapie. Prodotti erboristici, complessi vitaminici, rimedi popolari o omeopatia sono usati da circa il 25% della popolazione degli Stati Uniti ⁽¹⁾. Negli Stati Uniti, la spesa annua per i soli prodotti erboristici è valutata in oltre 4-5 bilioni di dollari ^(1,2).

Controllo dei prodotti erboristici

A fronte di tale crescita nel 1993 è stato sviluppato l'US Office of Alternative Medicine come parte del National Institutes of Health nel 1993. Nel 1998, il nome è stato cambiato in National Center for Complementary & Alternative Medicine (NC-CAM) per sottolineare che molte terapie non convenzionali sono usate in associazione a quelle convenzionali, piuttosto che in alternativa. Tra il 1993 e il 2000 il suo budget è cresciuto da 2 a 68.7 milioni di dollari. I fini strategici che il NC-CAM si è posto nei prossimi cinque anni sono di investire nella ricerca, facilitare l'integrazione ed esercitare controlli ^(3,4). Le ricerche finanziate al momento includono pazienti con patologie croniche quali artrite, asma, diabete, HIV, malattie cardiache, neurologiche e psichiatriche ⁽³⁾.

Le medicine complementari e alternative sono considerate comunemente "integratori alimentari". Il Dietary Supplement Health and Education Act del 1994 permette la loro commercializzazione a condizione che questi prodotti non siano destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire qualsiasi malattia.

La Food and Drug Administration (FDA) non regola questi prodotti come fa con i farmaci e può intervenire solo dopo la commercializzazione se è il prodotto si dimostra non sicuro.

Nonostante tutto ciò, molti pazienti li usano specialmente per prevenire, trattare o curare vari disordini. Le ragioni di tale uso sono molte fra cui l'insoddisfazione verso un trattamento convenzionale (es. scarsa efficacia, tossicità inaccettabile, alto costo), l'abilità a migliorare il controllo con la terapia, e la sensazione che questi agenti sono "naturali" e, quindi, completamente sicuri.

Sicurezza dei prodotti erboristici

Va detto chiaramente che molti prodotti erboristici possono dare effetti avversi, anche gravi, sia da soli, che quando associati a farmaci convenzionali.

Ad esempio:

- l'iperico porta a concentrazioni sub-terapeutiche di indinavir ⁽⁵⁾
- il ginkgo biloba causa emorragie in pazienti trattati con warfarina ⁽⁶⁾, la quale a sua volta interagisce con un numerosi fitoterapici ⁽⁷⁾.

Ciò è preoccupante perché l'80% dei pazienti che usa terapie complementari o alternative usa anche farmaci convenzionali, ma più del 70% non condivide col proprio medico le informazioni sull'uso delle terapie complementari ⁽⁸⁾.

Purezza dei prodotti erboristici

Molti prodotti erboristici possono non essere di alta qualità, nonostante le loro condizioni di essere "classe farmaceutica" o "soggetti a "test di qualità". E' stata osservata una variabilità di più di dieci volte ⁽⁷⁾ nella quantità di principi attivi in alcuni prodotti; altri non contengono alcun principio attivo. Alcuni esempi sono indicativi di ciò:

- un integratore alimentare indicato per " la depurazione interna", che " rimuove le impurità dal tratto intestinale" e che " normalizza il pH dell'intestino per sani movimenti intestinali" ha portato a battiti cardiaci irregolari, vampate di calore, vomito e letargia ⁽⁹⁾.
- un paziente di 23 anni ha avuto una concentrazione serica di digossina di 3.19 ng/mL a causa di un fitoterapico contaminato con digitalici ⁽¹⁰⁾.
- uno studio ⁽¹¹⁾ su 260 medicinali cinesi complementari, ha dimostrato che 83 di essi (32%) contenevano prodotti farmaceutici non dichiarati o metalli pesanti (piombo, mercurio, arsenico), 23 avevano svariate sofisticazioni e solo in 14 erano specificati i principi attivi.

Alla luce delle considerazioni sopra effettuate diventa sempre più urgente:

1. che medici, farmacisti e pazienti vengano educati sull'argomento
2. vengano effettuati controlli accurati su tutte le preparazioni erboristiche
3. venga sempre chiesto, durante l'anamnesi, se il paziente fa o ha fatto uso recentemente di terapie alternative o complementari.

Uno sforzo educativo in tal senso è proposto dalla rivista *The Annals of Pharmacotherapy* che ha pubblicato durante il 1999 ben 13 articoli sulle terapie complementari - 7 analisi, 4 segnalazioni di casi e 2 articoli di ricerca d'indagine. Il tutto allo scopo di far considerare la medicina alternativa o complementare come una parte della farmacoterapia e di stimolare ricerche sulla farmacoterapia alternativa.

Bibliografia

1. Eisemberg DM et al. Trend in alternative medicine use in the United States, 1990-1998. *JAMA* 1997; 280: 1569-1575.
2. Kass-Annese B. Alternative therapies for menopause. *Clin Obstetr Gynecol* 2000; 43: 162-183.
3. The five-year NCCAM strategic plan. 2000-2005. September 25, 2000. National Center for Complementary & Alternative Medicine [cited 2001 May 9]. Available from: <http://nccam.nih.gov/nccam/strategic>.
4. Straus SE. Complementary and alternative medicine: challenges and opportunities for American medicine. *Acad Med* 2000; 355: 547-548.
5. Piscitelli SC et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548
6. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on Known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 258: 2200-2201.
7. Augsburger LL. The role of pharmaceutical scientists in the world of nutraceuticals. *The Scientist* 1999; 14: 13.
8. Murphy PA et al. Complementary and alternative medicine in women's health. *J Nurse Midwifery* 1999; 44: 192-204.
9. Nahata M C. Alternative, complementary, or integrated Pharmacotherapy. *Ann. Pharmacother* 2001; 35: 959-960
10. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines (letter). *N Engl J Med* 1998; 339: 847.
11. A century of leadership for pharmaceutical education. Examples of alternative therapy programs. AACP Annual Meeting Publication, Boston; MA, July 6, 1999: 1-7.

EVENTI INDESIDERATI DA ERBE MEDICINALI NEL CORSO DI INTERVENTI CHIRURGICI

(Dott. Alessandra Russo e Prof. Achille P. Caputi, Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Sezione di Farmacologia, Università di Messina)

Indice

1. [Uso di erbe medicinali nel periodo preoperatorio negli USA](#)
2. [Aglio](#)
3. [Echinacea](#)
4. [Efedra](#)
5. [Ginkgo](#)
6. [Ginseng](#)
7. [Iperico](#)
8. [Kava kava](#)
9. [Valeriana](#)
10. [Conclusioni](#)
11. [Bibliografia](#)

Uso di erbe medicinali nel periodo preoperatorio negli USA

Gli studi americani più vasti sull'uso della medicina complementare ed alternativa hanno rivelato che circa il 12% della popolazione ha utilizzato erbe medicinali nel 1997 ^(1,2), con un aumento del 380% dal 1990.

Sembra che i pazienti che subiscono un intervento chirurgico usino erbe medicinali molto più spesso della popolazione generale. Per esempio, Tsen e coll. ⁽³⁾ hanno riportato che il 22% dei pazienti assumeva erbe medicinali prima di un intervento chirurgico. Anche Kaye e coll. ⁽⁴⁾ hanno trovato che, in un ambulatorio di chirurgia, il 32% dei pazienti ammetteva di utilizzare erbe medicinali.

Più del 70% dei pazienti dello studio di Kaye e coll. ⁽⁴⁾ non rivelava l'uso di erbe medicinali durante un controllo preoperatorio di routine. I motivi di tale comportamento era la convinzione, da parte del paziente, che i medici non fossero preparati sull'argomento oppure che avessero pregiudizi ⁽⁵⁾. Alcuni pazienti possono avere timore di confessare ai propri medici l'uso di terapie non convenzionali ⁽⁶⁾.

Altri individui possono trascurare di menzionare il fatto di assumere erbe medicinali, quando li utilizzano per motivi che ritengono non siano collegati con la terapia medica ⁽⁷⁾. Inoltre altri pazienti non considerano queste sostanze come farmaci e per tale motivo possono omettere di segnalarlo durante la visita che precede l'intervento. Per tali ragioni, è necessario che i medici chiedano in modo specifico ai pazienti se hanno assunto erbe medicinali nel periodo preoperatorio.

AGLIO

AGLIO: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾

Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Inibizione dell'aggregazione piastrinica (può essere irreversibile); aumento della fibrinolisi; attività antipertensiva incerta	Può aumentare il rischio di emorragie, specialmente quando associato ad altri farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica.	Sospensione almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico

L'aglio sembra modificare il rischio di sviluppo di aterosclerosi, riducendo la pressione arteriosa e la formazione di trombi e diminuendo i livelli serici di lipidi e di colesterolo ⁽⁹⁾. Tali effetti sono principalmente attribuiti all'allicina ed ai suoi prodotti di trasformazione.

- *Effetto antiaggregante piastrinico.* L'aglio inibisce in maniera dose-dipendente l'aggregazione piastrinica. L'effetto di uno dei suoi costituenti, ajoene, sembra essere irreversibile e può potenziare l'effetto di altri inibitori piastrinici, come la prostaciclina, il forskolin, l'indometacina ed il dipiridamolo ^(10,11). Sebbene questi effetti non siano stati dimostrati in un numero consistente di volontari, è descritto in letteratura un ematoma epidurale spontaneo da aglio in un ottuagenario ⁽¹²⁾.
- *Effetto ipotensivo.* L'aglio può ridurre la pressione arteriosa e le resistenze vascolari sistemiche e polmonari negli animali da laboratorio ^(13,14), ma tale effetto è discutibile nell'uomo ⁽¹⁵⁾. Sebbene i dati di farmacocinetica dei costituenti dell'aglio siano insufficienti, la possibilità di

inibizione irreversibile della funzione piastrinica impone ai pazienti la sospensione almeno 7 giorni prima di un intervento chirurgico.

ECHINACEA

ECHINACEA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Attivazione dell'immunità cellulo-mediata	<ol style="list-style-type: none"> 1. reazioni allergiche; 2. ridotta efficacia degli immunosoppressori; 3. potenziale azione immunosoppressiva con uso prolungato 	Nessun dato sulla necessità o meno di sospensione dell'erba medicinale

E' impiegata per la profilassi ed il trattamento delle infezioni virali, batteriche e fungine, specialmente quelle delle vie aeree superiori ⁽¹⁶⁾. La sua attività non è attribuibile ad un singolo componente, anche se la frazione lipofilica, contenente alchilamidi, poliacetileni ed oli essenziali, sembra più attiva di quella idrofilica.

- *Azione immunostimolante.* E' stato dimostrato che l'assunzione per brevi periodi di echinacea ha azione immunostimolante ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Pur in assenza di studi specifici sull'interazione fra echinacea e farmaci immunosoppressori, gli esperti consigliano di evitare l'uso concomitante a causa della possibile riduzione dell'efficacia immunosoppressiva ^(17,20,21). Perciò, devono evitarne l'assunzione i pazienti che necessitano di immunosoppressione perioperatoria o che debbono essere sottoposti a trapianto.
- *Azione immunosoppressiva.* L'uso prolungato di echinacea per più di 8 settimane determina immunosoppressione ⁽²¹⁾, con un teorico rischio di stimolare infezioni opportunistiche o di ridurre la guarigione delle ferite.
- *Reazioni allergiche.* L'echinacea è stata anche associata a reazioni allergiche, tra cui 1 caso di anafilassi ⁽²²⁾, per cui deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con asma, atopia e rinite allergica.
- *Epatotossicità.* L'echinacea sembra anche essere potenzialmente epatotossica ⁽²³⁾, per cui dovrebbe essere evitata da pazienti affetti da disfunzione epatica.

Poiché la farmacocinetica dell'echinacea non è stata studiata, può essere prudente per i pazienti sospendere l'assunzione di echinacea il più presto possibile, prima di un intervento chirurgico, quando si prevedono disturbi della funzione epatica e del flusso ematico. Queste situazioni spesso si verificano secondariamente a somministrazione concomitante di un anestetico o come effetto di manipolazioni chirurgiche.

EFEDRA (MA HUANG)

EFEDRA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Aumento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa attraverso effetti simpaticomimetici diretti e indiretti	<ol style="list-style-type: none"> 1. rischio di ischemia miocardica e stroke da tachicardia ed ipertensione; 2. aritmia ventricolare con alotano; 3. l'uso prolungato riduce le catecolamine endogene e può causare instabilità emodinamica intraoperatoria; 4. interazione pericolosa per la vita con inibitori delle 	Nessun dato sulla necessità o meno di sospensione dell'erba medicinale

	MAO	
--	-----	--

L'efedra, nota come *ma huang* nella medicina cinese, viene utilizzata per ridurre il peso corporeo, come energetico e per trattare patologie dell'albero respiratorio, quali asma e bronchite.

Contiene numerosi alcaloidi, quali efedrina, pseudoefedrina, norefedrina, metilefedrina e norpseudoefedrina ⁽²⁴⁾.

L'efedra causa, in maniera dose-dipendente, aumento della pressione e della frequenza cardiaca, e l'efedrina, suo principale principio attivo, è un agente simpaticomimetico ad attività alfa1, beta1 e beta2 stimolante agendo sia direttamente sui recettori adrenergici che rilasciando noradrenalina endogena. Questi effetti simpaticomimetici sono stati associati a più di 1070 eventi avversi riportati, tra cui complicazioni fatali a livello del cuore e del sistema nervoso centrale ⁽²⁵⁾.

- **Azione ipertensiva.** Sebbene l'efedrina sia ampiamente utilizzata come farmaco nell'ipotensione e nella bradicardia intraoperatoria, l'impiego non controllato di efedra nel periodo preoperatorio, a causa della costrizione delle arterie coronarie e cerebrali che può determinare, può causare infarto miocardico e stroke trombotico ⁽²⁶⁾.
- **Azione tachicardizzante.** I pazienti che hanno assunto efedra e vengono successivamente anestetizzati con alotano rischiano di sviluppare aritmie ventricolari intraoperatorie in quanto l'alotano sensibilizza il miocardio alle aritmie ventricolari causate da catecolamine esogene ⁽²⁷⁾.
- **Miocardite.** L'efedra può causare miocardite (cardiomiopatia) da ipersensibilità, caratterizzata da infiltrazione miocardica di linfociti ed eosinofili ⁽²⁸⁾.
- **Tachifilassi.** L'uso prolungato causa tachifilassi per deplezione delle riserve endogene di catecolamine. Ciò può contribuire ad instabilità emodinamica perioperatoria. In tali situazioni, gli agenti simpaticomimetici che agiscono direttamente possono essere preferiti come farmaci di prima scelta per l'ipotensione e la bradicardia intraoperatoria.
- **Interazioni.** L'uso concomitante di efedra e di inibitori delle MAO può causare iperpiressia, ipertensione e coma.
- **Calcoli renali.** L'uso eccessivo di efedra causa molto raramente calcoli renali radiotrasparenti ^(29,30).

L'efedrina ha un'emivita di eliminazione di 5,2 ore ed il 70-80% del composto viene escreto immodificato nelle urine ^(31,32). In base ai dati di farmacocinetica ed in base ai rischi sopra elencati, l'assunzione di efedra dovrebbe essere interrotta almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico.

GINKGO BILOBA

GINKGO BILOBA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾

Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Inibizione del PAF (platelet activating factor)	Può aumentare il rischio di emorragie, specialmente quando associato ad altri farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica.	Sospensione almeno 36 ore prima dell'intervento chirurgico

Il ginkgo viene utilizzato per disturbi cognitivi, vasculopatie periferiche, degenerazione maculare collegata all'età, vertigini, tinnito, disfunzione erettile e disturbi legati all'altitudine. Alcuni studi indicano che può stabilizzare o migliorare la performance cognitiva in pazienti con morbo di Alzheimer e demenza multi-infartuale ^(33,34). I composti ritenuti responsabili degli effetti farmacologici sono i terpenoidi ed i flavonoidi.

- **Attività antiplastrinica.** Il ginkgo inibisce il PAF o fattore attivante le piastrine ⁽³⁵⁾. Trial clinici con pochi pazienti non hanno dimostrato complicazioni di tipo emorragico, ma sono stati attribuiti al ginkgo biloba 4 casi di emorragia endocranica spontanea ⁽³⁶⁻³⁹⁾, 1 caso di ifema (emorragia dell'iride nella camera anteriore dell'occhio) spontaneo ⁽⁴⁰⁾, ed 1 caso di emorragia postoperatoria in seguito a colecistectomia laparoscopica ⁽⁴¹⁾.

L'emivita di eliminazione dei terpenoidi dopo somministrazione orale è di 3-10 ore ⁽⁴²⁾. In base ai dati di farmacocinetica ed al rischio di emorragia, i pazienti che si devono sottoporre ad intervento chirurgico devono sospendere l'assunzione di ginkgo almeno 36 ore prima dell'intervento.

GINSENG

GINSENG: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Riduzione della glicemia; inibizione della aggregazione piastrinica (anche irreversibile); aumento di PT-PTT negli animali; molti altri effetti	<ol style="list-style-type: none"> 1. ipoglicemia; 2. aumentato rischio di emorragie 3. interazioni con la warfarina. 	Sospensione almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico

Il ginseng è stato commercializzato come un "adattogeno", poiché si reputa che protegga dallo stress e ripristini l'omeostasi ⁽⁴³⁾.

La maggior parte delle azioni farmacologiche sono attribuite ai ginsenosidi, che appartengono ad un gruppo di composti noti come saponine steroidee, i quali posseggono molteplici, differenti e talvolta opposti effetti ⁽⁴⁴⁾.

- *Azione ipoglicemizzante.* Il ginseng è capace di ridurre la glicemia postprandiale sia nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che nei soggetti normoglicemici ⁽⁴⁵⁾, questo effetto può, però, provocare ipoglicemia indesiderata, in particolare nei soggetti che hanno digiunato prima di un intervento chirurgico.
- *Effetto antiaggregante/anticoagulante.* I ginsenosidi inibiscono l'aggregazione piastrinica in vitro ^(46,47) e nei ratti da laboratorio, prolungano sia il tempo di trombina che il tempo di tromboplastina parziale ⁽⁴⁸⁾. L'attività antiplastrinica del panaxinolo, un costituente del ginseng, può essere irreversibile nell'uomo ⁽⁴⁹⁾.
- *Interazioni.* E' stato riportato un caso clinico in cui la somministrazione di ginseng ha condotto ad una significativa riduzione nell'effetto anticoagulante della warfarina ⁽⁵⁰⁾.

E' stato osservato che, nel coniglio, l'emivita di eliminazione dei ginsenosidi (Rg1, Re e Rb2) va da 0.8 a 7.4 ore ⁽⁵¹⁾. Alla luce di ciò l'uso del ginseng andrebbe sospeso almeno 24 ore prima di un intervento chirurgico. Tuttavia, poiché l'inibizione piastrinica da ginseng può essere irreversibile, è consigliabile che i pazienti ne sospendano l'assunzione almeno 7 giorni prima dell'intervento.

IPERICO (o Erba di San Giovanni)

IPERICO: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Inibizione della ricaptazione di neurotrasmettitori;	<ol style="list-style-type: none"> 1. potenziamento dell'attività degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) 2. induzione di isoenzimi del citocromo P450 	Sospensione almeno 5 giorni prima dell'intervento chirurgico

I composti ritenuti responsabili dell'attività farmacologica sono l'ipericina e l'iperforina ⁽⁵²⁾. Alcuni trial clinici hanno documentato l'efficacia nel trattamento a breve termine della depressione lieve-moderata ⁽⁵³⁾, anche se uno studio multicentrico ⁽⁵⁴⁾ ha concluso che è inefficace nel trattamento della depressione maggiore.

- *Potenziamento dell'azione degli SSRI.* L'iperico esercita i suoi effetti inibendo la ricaptazione neuronale della serotonina, norepinefrina e dopamina ^(55,56). L'uso concomitante di tale erba con o

senza gli inibitori della ricaptazione della serotonina può creare una sindrome di eccesso di serotonina centrale ^(57,58). Non interferisce con l'azione degli inibitori delle MAO ^(59,60).

- **Interazioni con gli isoenzimi del citocromo P450.** L'iperico induce l'isoenzima P4503A4, quasi raddoppiando la sua attività metabolica ^(61,62) e sono riportate interazioni clinicamente rilevanti con: indinavir ⁽⁶³⁾, etinilestradiolo ⁽⁶⁴⁾ e ciclosporina. In particolare, uno studio dimostra che, in un gruppo di 45 trapiantati, l'iperico ha indotto una riduzione media del 49% dei livelli ematici di ciclosporina ⁽⁶⁵⁾, mentre un altro studio segnala 2 casi di rigetto di trapianto cardiaco acuto associato a questa interazione farmacocinetica ⁽⁶⁶⁾. Altri substrati del P4503A4 di uso comune nel periodo perioperatorio comprendono alfentanil, midazolam, lidocaina, calcioantagonisti e SSRI. L'iperico induce anche l'isoforma P4502C9, di cui sono substrati la warfarina ed alcuni FANS. L'effetto anticoagulante della warfarina è risultato ridotto in 7 pazienti ⁽⁶⁴⁾. L'induzione enzimatica causata dall'iperico può essere più pronunciata quando altri induttori enzimatici, fra cui altre erbe medicinali, vengono assunti contemporaneamente.
- **Interazioni con la digossina.** L'iperico influisce sulla farmacocinetica della digossina, probabilmente inducendo il trasportatore della glicoproteina-P ⁽⁶⁷⁾.

L'emivita dei principi attivi dell'iperico (ipericina e iperforina) è risultata nell'uomo rispettivamente di 43.1 e 9.0 ore ^(68,69). La lunga emivita e le alterazioni del metabolismo di molti farmaci fanno sì che l'uso concomitante dell'iperico rappresenta un rischio particolare in ambito perioperatorio. E' consigliabile pertanto che l'iperico venga sospeso almeno 5 giorni prima dell'intervento, particolarmente nei pazienti che vengono sottoposti a trapianto.

Per facilitare la conoscenza delle interazioni ed aiutare anestesisti e chirurghi, viene di seguito riportata una tabella a firma del prof. A. Breckenridge, Direttore del Committee on Safety of Medicines (CSM) inglese, ed inviata a tutti i medici inglesi il 29 febbraio 2000:

Farmaci	Effetto dell'interazione sul farmaco	Suggerimenti per il trattamento di pazienti assumono preparazioni di iperico
Inibitori delle proteasi HIV (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	Ridotti livelli ematici con possibile perdita dell'effetto HIV soppressivo	Misurare la carica del RNA del virus HIV e interrompere l'assunzione di iperico
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi HIV (efavirenz, nevirapina)	Ridotti livelli ematici con possibile perdita dell'effetto HIV soppressivo	Misurare la carica del RNA del virus HIV e interrompere l'assunzione di iperico
Warfarina	Ridotto effetto anticoagulante e necessità di aumentare la dose di warfarina	Valutare l'INR e sospendere l'iperico. Monitorare strettamente l'INR poiché può aumentare dopo la sospensione dell'iperico. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose di warfarina
Ciclosporina	Ridotti livelli ematici con rischio di rigetto del trapianto	Valutare i livelli ematici di ciclosporina e interrompere l'assunzione di iperico. I livelli ematici di ciclosporina possono aumentare alla sospensione dell'iperico. E' possibile che si renda necessario aggiustare la dose di ciclosporina
Contraccettivi orali	Ridotti livelli ematici con il rischio di gravidanze non desiderate e comparsa di emorragie	Sospendere l'assunzione di iperico
Anticonvulsivanti (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)	Ridotti livelli ematici con il rischio di convulsioni	Valutare i livelli ematici dell'anticonvulsivante e sospendere l'iperico. I livelli ematici dell'anticonvulsivante possono aumentare alla sospensione dell'iperico. E' possibile che si renda necessario aggiustare la dose dell'anticonvulsivante
Digossina	Ridotti livelli ematici e perdita del controllo del ritmo cardiaco o con insufficienza cardiaca	Valutare i livelli ematici di digossina e sospendere l'iperico. I livelli ematici di digossina possono aumentare alla sospensione dell'iperico. E' possibile che si renda necessario aggiustare la dose di digossina
Teofillina	Ridotti livelli ematici e	Valutare i livelli ematici della teofillina e sospendere

	perdita del controllo dell'asma	l'iperico. I livelli ematici della teofillina possono aumentare alla sospensione dell'iperico. E' possibile che si renda necessario aggiustare la dose della teofillina
Triptani (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan)	Aumentati effetti serotoninergici con aumentata incidenza di reazioni avverse	Sospendere l'assunzione di iperico
SSRI (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	Aumentati effetti serotoninergici con aumentata incidenza di reazioni avverse	Sospendere l'assunzione di iperico

I pazienti che assumono i farmaci sopra elencati non dovrebbero iniziare un trattamento con preparazioni a base di iperico

Nota bene:

1. Le azioni di molti altri farmaci dipendono dalla velocità del loro metabolismo e quindi anche altri farmaci possono interagire con le preparazioni a base di iperico.
2. È improbabile che le preparazioni a base di iperico possano interagire con i medicinali topici con limitato assorbimento e con i farmaci non psicotropi che sono escreti per via renale.

KAVA KAVA

KAVA KAVA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Sedazione, ansiolisi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Può aumentare l'effetto sedativo degli anestetici; 2. può dare dipendenza, tolleranza ed astinenza. 	Sospensione almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico

La kava, i cui principi attivi sono i kavalattoni ⁽⁷⁰⁾, è diffusamente popolare come ansiolitico e sedativo. Trial clinici suggeriscono che può essere efficace nel trattamento sintomatico dell'ansia ⁽⁷¹⁾.

- *Effetto sedativo.* I kavalattoni hanno effetti dose-dipendenti sul sistema nervoso centrale, tra cui proprietà antiepilettiche ⁽⁷²⁾, neuroprotettive ⁽⁷³⁾ ed anestetiche locali ⁽⁷²⁾. La kava può agire come sedativo ipnotico potenziando la neurotrasmissione inibitoria dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA). Negli animali da laboratorio i kavalattoni hanno aumentato il tempo del sonno indotto da barbiturici ⁽⁷⁴⁾. In letteratura è riportato un caso di coma attribuito ad un'interazione tra alprazolam e kava ⁽⁷⁵⁾.
- *Abuso.* Sebbene la kava abbia un potenziale d'abuso, non è stato investigato in modo soddisfacente se un uso prolungato possa causare addiction, tolleranza e astinenza acuta dopo sospensione ⁽⁸⁾.
- *Effetti cutanei.* L'uso massiccio di kava provoca una condizione chiamata "dermopatia da kava", caratterizzata da eruzioni cutanee squamose reversibili ⁽⁷⁶⁾.

L'emivita di eliminazione dei kavalattoni è di 9 ore ⁽⁷⁰⁾, che, insieme ai loro metaboliti, vengono eliminati con le urine e le feci ⁽⁷⁷⁾. I dati di farmacocinetica e la possibilità di potenziare gli effetti sedativi degli anestetici suggerisce che i pazienti devono sospendere l'uso della kava almeno 24 ore prima dell'intervento.

VALERIANA

VALERIANA: Effetti farmacologici, problemi perioperatori e raccomandazioni. ⁽⁸⁾		
Effetti farmacologici	Problemi perioperatori	Raccomandazioni
Sedazione	<ol style="list-style-type: none"> 1. può aumentare l'effetto sedativo degli anestetici 2. sindrome da astinenza acuta benzodiazepino-simile 3. a seguito di uso prolungato può determinare la necessità di aumentare la dose dell'anestetico 	Nessun dato

La valeriana viene utilizzata come sedativo, in particolare nel trattamento dell'insonnia ⁽⁷⁸⁾. Contiene molti composti che agiscono in modo sinergico, ma i sesquiterpeni rappresentano la fonte primaria degli effetti farmacologici.

La valeriana, in maniera dose dipendente, provoca sedazione ed ipnosi ⁽⁷⁹⁾, probabilmente attraverso una azione mediata dal GABA ^(80,81).

- *Potenziamento degli effetti anestetici.* In animali da esperimento, la valeriana aumenta il tempo del sonno indotto da barbiturici ⁽⁸²⁾.
- *Sindrome da astinenza.* E' riportato in letteratura il caso di un paziente con delirio e complicazioni cardiache in seguito ad intervento chirurgico in cui, poiché i sintomi si attenuarono con la somministrazione di benzodiazepine, si è ritenuto che fosse andato incontro a sindrome di astinenza da valeriana ⁽⁸³⁾. In base a tali risultati, ci si dovrebbe aspettare che la valeriana potenzi gli effetti sedativi degli anestetici e di altri farmaci che agiscono a livello del recettore per il GABA.

La farmacocinetica dei costituenti della valeriana non è stata studiata, sebbene si pensa che i loro effetti abbiano breve durata.

Conclusioni

Dal momento che alla visita preoperatoria la maggior parte dei pazienti può non dichiarare volontariamente che sta assumendo erbe medicinali ⁽⁴⁾, nell'anamnesi i medici devono indagare specificatamente se il paziente fa o ha fatto uso di erbe medicinali. Va ricordato che i pazienti che fanno uso di terapie alternative non lo riferiscono, a meno che non gli venga espressamente richiesto ⁽⁸⁴⁾ e che spesso non sono in grado di riferire esattamente cosa stanno assumendo data l'ampia variabilità di preparazioni, con nomi commerciali diversi, che contengono erbe medicinali ⁽⁸⁵⁾.

Queste raccomandazioni si applicano anche ai pazienti pediatrici in quanto chi si prende cura di bambini può trattarli con erbe medicinali senza la supervisione del medico ⁽⁸⁶⁾.

L'American Society of Anesthesiologists non ha indicazioni sull'uso preoperatorio di erbe medicinali ⁽⁸⁷⁾.

Onde aiutare anestesisti e chirurghi in questo problema Ang-Lee et al ⁽⁸⁾ hanno approntato la seguente tabella di siti Web disponibili.

Organizzazione	Indirizzo Internet
Center for Food Safety and Applied Nutrition, FDA	http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html
National Center for Complementary and Alternative Medicine, NIH	http://nccam.nih.gov/
Agricultural Research Service, US Department of Agriculture	http://www.ars-grin.gov/duke/
Quackwatch	http://www.quackwatch.com/
National Council Against Health Fraud	http://www.ncahf.org/
HerbMed	http://www.herbmed.org/
ConsumerLab	http://www.consumerlab.com/

Bibliografia

1. Eisenberg DM, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up study. *JAMA* 1998; 280: 1569-1575.
2. Eisenberg DM, et al. Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246-252.
3. Tsen LC, et al. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 148-151.
4. Kaye AD, et al. Herbal medications: current trends in anesthesiology practice-a hospital survey. *J Clin Anesth* 2000; 12: 468-471.
5. Blendon RJ, et al. American's views on the use and regulation of dietary supplements. *Arch Intern Med* 2001; 161: 805-810.
6. Eisenberg DM. Advising patients who seek alternative medical therapies. *Ann Intern Med* 1997; 127: 61-69.
7. Elder NC, et al. Use of alternative health care by family practice patients. *Arch Fam Med* 1997; 6: 181-184.
8. Ang-Lee MK, et al. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001; 286: 208-216.
9. Stevinson C, et al. Garlic for treating hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 420-429.
10. Srivastava KC. Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 22: 313-321.
11. Apitz-Castro R, et al. Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin, forskolin, indomethacin and dipyridamole on human platelets. *Thromb Res* 1986; 42: 303-311.
12. Rose KD, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery* 1990; 26: 880-882.
13. Kaye AD, et al. Analysis of responses of garlic derivatives in the pulmonary vasculature of the rat. *J Appl Physiol* 2000; 89: 353-358.
14. Ali M, et al. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 62: 253-259.
15. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994; 12: 463-468.
16. Melchart D, et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000530.
17. Pepping J. Echinacea. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 121-122.
18. See DM, et al. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology* 1997; 35: 229-235.
19. Rehman J, et al. Increased production of antigen-specific immunoglobulins G and M following in vivo treatment with the medicinal plants *Echinacea angustifolia* and *Hydrastis canadensis*. *Immunol Lett* 1999; 68: 391-395.
20. Echinacea. In: Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, eds. *PDR for Herbal Medicines*. 2nd ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co; 2000: 261-266.
21. Boullata JI, Nace AM. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 257-269.
22. Mullins RJ. Echinacea-associated anaphylaxis. *Med J Aust* 1998; 168: 170-171.
23. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200-2211.
24. Gurley BJ, et al. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 963-969.
25. Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1997; 278: 15.
26. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-1838.
27. Roizen MF. Anesthetic implications of concurrent diseases. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 4th ed. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 1994: 903-1014.
28. Zaacks SM, et al. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 485-489.
29. Blau JJ. Ephedrine nephrolithiasis associated with chronic ephedrine abuse. *J Urol* 1998; 160: 825.
30. Powell T, et al. Ma-huang strikes again: ephedrine nephrolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 153-159.
31. White LM, et al. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 116-122.

32. Gurley BJ, et al. Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma huang). *Ther Drug Monit* 1998; 20: 439-445.
33. Le Bars PL, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia: North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327-1332.
34. Oken BS, et al. The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1409-1415.
35. Chung KF, et al. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonizing skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987; 1: 248-251.
36. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.
37. Vale S. Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet* 1998; 352: 36.
38. Gilbert GJ. *Ginkgo biloba*. *Neurology* 1997; 48: 1137.
39. Matthews MK Jr. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.
40. Rosenblatt M, Mindel J. Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1108.
41. Fessenden JM, et al. *Ginkgo biloba*: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 2001; 67: 33-35.
42. *Ginkgo*. In: Mills S, Bone K, eds. *Principles and Practice of Phytotherapy*. New York, NY: Churchill Livingstone Inc; 2000: 404-417.
43. Brekham II, Dardymov IV. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol* 1969; 9: 419-430.
44. Attele AS, et al. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1685-1693.
45. Vuksan V, et al. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1009-1013.
46. Kimura Y, et al. Effects of various ginseng saponins on 5-hydroxytryptamine release and aggregation in human platelets. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 838-843.
47. Kuo SC, et al. Antiplatelet components in *Panax ginseng*. *Planta Med* 1990; 56: 164-167.
48. Park HJ, et al. Effects of dietary supplementation of lipophilic fraction from *Panax ginseng* on cGMP and cAMP in rat platelets and on blood coagulation. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 1434-1439.
49. Teng CM, et al. Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. *Biochim Biophys Acta* 1989; 990: 315-320.
50. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54: 692-693.
51. Chen SE, et al. American ginseng: III, pharmacokinetics of ginsenosides in the rabbit. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1980; 5: 161-168.
52. Muller WE, et al. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (suppl 1): 16-21.
53. Gaster B, Holroyd J. St John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000; 160: 152-156.
54. Shelton RC, et al. Effectiveness of St John's wort in major depression. *JAMA* 2001; 285: 1978-1986.
55. Neary JT, Bu Y. *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Res* 1999; 816: 358-363.
56. Franklin M, et al. Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of hypericum extract (LI 160) in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 581-584.
57. Lantz MS, et al. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 7-10.
58. Brown TM. Acute St. John's wort toxicity. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 231-232.
59. Yu PH. Effect of the *Hypericum perforatum* extract on serotonin turnover in the mouse brain. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 60-65.
60. Muller WE, et al. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (suppl 2): 102-107.
61. Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 88-95.
62. Ernst E. Second thoughts about safety of St. John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-2016.
63. Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548.
64. Yue QY, et al. Safety of St. John's wort. *Lancet* 2000; 355: 576-577.
65. Breidenbach T, et al. Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin. *Lancet* 2000; 355: 1912.
66. Ruschitzka F, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.

67. Johnes A, et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-345.
68. Kerb R, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2087-2093.
69. Biber A, et al. Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31 (suppl 1): 36-43.
70. Pepping J. Kava: *Piper methysticum*. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 957-958, 960.
71. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 84-89.
72. Meyer HJ. Pharmacology of kava.1. *Psychopharmacol Bull* 1967; 4: 10-11.
73. Backhauss C, Krieglstein J. Extract of kava (*Piper methysticum*) and its methysticin constituents protect brain tissue against ischemic damage in rodents. *Eur J Pharmacol* 1992; 215: 265-269.
74. Jamieson DD, et al. Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (*Piper methysticum*). *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 301: 66-80.
75. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam. *Ann Intern Med* 1996; 125: 940-941.
76. Norton SA, Ruze P. Kava dermatopathy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 89-97.
77. Rasmussen AK, et al. Metabolism of some kava pyrones in the rat. *Xenobiotica* 1979; 9: 1-16.
78. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 505-512.
79. Hendriks H, et al. Pharmacological screening of valerian and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med* 1981; 42: 62-68.
80. Ortiz JG, et al. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [³H] flunitrazepam binding, synaptosomal [³H]GABA uptake, and hippocampal [³H]GABA release. *Neurochem Res* 1999; 24: 1373-1378.
81. Santos MS, et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994; 327: 220-231.
82. Leuschner J, et al. Characterization of the central nervous depressant activity of a commercially available valerian root extract. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 638-641.
83. Garges HP, et al. Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA* 1998; 280: 1566-1567.
84. Hensrud DD, et al. Underreporting the use of dietary supplements and nonprescription medications among patients undergoing a periodic health examination. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 443-447.
85. Kassler WJ, et al. The use of medicinal herbs by human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2281-2288.
86. Coppes MJ, et al. Alternative therapies for the treatment of childhood cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 846-847.
87. Anesthesiologists warn: if you're taking herbal products, tell your doctor before surgery. Available at: <http://www.asahq.org/PublicEducation/herbal.html>. Accessed May 10, 2001.

TÈ VERDE E CANCRO GASTRICO

(riferito da Sano T, Sasako M, *Green tea and gastric cancer* *N Engl J Med* 2001 Mar 1;344(9):675-6)

Studi sugli animali hanno dimostrato che i polifenoli presenti nel tè verde, il cui principale costituente è l'epigallocatechin-3-gallato, hanno effetti antimutagenici, anticarcinogenici ed antinfiammatori. Studi epidemiologici hanno suggerito che il tè verde ha il potenziale di ridurre il rischio di gastrite atrofica cronica, di cancro gastrico, di neoplasie della pelle, di coronaropatia e di alcune infezioni microbiche ^(1,2).

Diversamente del tè nero, il tè verde si ottiene trattando a vapore le foglie fresche ad elevata temperatura, che inattiva gli enzimi ossidanti e lascia intatti i polifenoli.

Il tè verde è ampiamente consumato in Asia ed è la bevanda più popolare in Giappone, dove molte persone arrivano a consumarne più di un litro al giorno.

Gli studi caso-controllo hanno mostrato un rischio ridotto di cancro gastrico in associazione con il consumo di tè verde.

Dei 7 studi riportati fino al 2000, due studi in Cina ^(3,4) e due in Giappone ^(5,6) hanno mostrato un'associazione inversa significativa fra consumo di tè verde e rischio di cancro, mentre uno studio in Cina ⁽⁷⁾ ed uno in Giappone ⁽⁸⁾ non hanno mostrato nessuna significatività. Il settimo studio, condotto a Taiwan ⁽⁹⁾ mostra invece un aumento del rischio di cancro in associazione all'assunzione di tè verde.

Circa gli studi prospettici, Galanis e coll. ⁽¹⁰⁾ in uno studio, condotto su giapponesi residenti alle Hawaii, hanno trovato un aumento non significativo di rischio di cancro gastrico associato all'assunzione di tè verde.

Un secondo studio prospettico è stato condotto recentemente da Tsubono e coll. ⁽¹¹⁾ in Giappone.

Lo studio di coorte era costituito da persone che vivevano in Miyagi Prefecture, una regione rurale nel Giappone settentrionale dove l'incidenza di cancro gastrico è relativamente elevata. Nel questionario utilizzato nello studio, il consumo di tè verde è stato diviso in 4 categorie. La categoria più elevata di consumo (5 o più tazze/die, considerando che una tazza contiene 100 ml) era rappresentata dal 42% dei soggetti in studio. Questa categoria poteva essere divisa ulteriormente in 5-9 tazze e ≥ 10 tazze al dì, in quanto nei precedenti studi caso-controllo ⁽⁵⁾, la riduzione del rischio di cancro gastrico è stata trovata fra le persone che consumavano 10 o più tazze al dì. Dieci tazze (1000 ml) non rappresentano un volume straordinariamente elevato di tè, e le persone possono consumare una tale quantità senza utilizzare capsule di estratto di tè verde (la quantità di polifenoli contenuta in 1 capsula di estratto di tè verde equivale alla quantità contenuta in 10 tazze di tè).

Nello studio condotto da Tsubono e coll. ⁽¹¹⁾, il consumo di tè verde è stato associato ad altri fattori che possono aumentare o ridurre il rischio di cancro gastrico. Per esempio, nel gruppo di uomini che bevevano meno di una tazza di tè verde al dì, le percentuali di consumo giornaliero di vegetali sottaceto e di frutta erano pari al 60,1 % e 47,1 %, rispettivamente, mentre nel gruppo di uomini che bevevano 5 o più tazze di tè verde al dì, le percentuali rispettive erano pari a 73,2 % e 58,1 %. Maggiore era la percentuale di consumo di vegetali sottaceto (fattore di rischio) e di frutta (fattore protettivo), maggiore era il consumo di tè verde. Il fumo era un altro fattore associato al consumo di tè verde. Fra gli uomini che bevevano meno di una tazza di tè verde al dì, il 72,1 % erano fumatori in quel momento o in passato, mentre fra coloro che bevevano 5 o più tazze di tè verde al dì, l'81,2 % erano fumatori in quel momento o in passato. Fra gli uomini che erano fumatori in quel momento, la percentuale di forti fumatori (≥ 20 sigarette al dì) era rispettivamente pari a 29,4 % e 40,9 % nelle categorie più basse e più elevate di consumo di tè verde. Questi fattori di confusione complicano l'interpretazione del ruolo del consumo di tè verde, persino con un'analisi multivariata.

Lo studio non ha trovato effetti protettivi da parte del tè verde, bensì un aumento non significativo del rischio di cancro gastrico fra le persone che bevevano cinque o più tazze di tè verde al giorno, confrontate con le persone che bevevano meno di una tazza al giorno. I risultati di questo studio rappresentano l'evidenza epidemiologica più forte per attribuire una relazione tra consumo di tè verde e rischio di cancro gastrico.

Bibliografia

1. Hirohata T, Kono S. Diet/nutrition and stomach cancer in Japan. *Int J Cancer* 1997; Suppl 10: S34-S36.
2. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: Suppl 6: 1698S-1702S.
3. Yu GP et al, Green-tea consumption and risk of stomach cancer: a population based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 532-538.
4. Yu GP et al, Risk factors for stomach cancer a population-based case-control study in Shanghai, China: *Cancer Causes Control* 1991; 2: 169-174.
5. Kono S et al, A case-control study of gastric cancer and diet in northern Kyushu, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1988; 79: 1067-1074.
6. Inoue M et al, Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 209-216.

7. Ji BT et al, The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shangai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-2457.
8. Tajima K et al, Dietary habits and gastro-intestinal cancer: a comparative case-control study of stomach and large intestinal cancers in Nagoya, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1985; 76: 705-716.
9. Lee HH et al, Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of stomach cancer in Taiwan. *Anticancer Res* 1990; 10: 875-881.
10. Galanis DJ et al, Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among thw Japanese residents of Hawaii: a propsective study. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 173-178.
11. Tsubono Y, et al. Green tea and the risk of gastric cancer in Japan. *N Engl J Med* 2001; 344: 632-636.

CONVULSIONI DA GINKGO BILOBA? Una richiesta per coloro che leggono questa nota.

Come è noto si sa molto poco sugli effetti avversi da erbe medicinali. Molto spesso ciò che viene riportato proviene da rapporti aneddotici. E' questo il caso delle convulsioni da ginkgo biloba. Una lettera recente, apparsa il 20 febbraio 2001, su *Annals of Internal Medicine*⁽¹⁾ solleva tale problematica ed invita i sanitari ad indagare su casi simili e a darne comunicazione.

L'autore della lettera riporta quanto segue:

1. Il sistema di monitoraggio degli eventi avversi degli elementi nutritivi (SN/AEMS) dell'FDA riporta 7 segnalazioni di convulsioni associate a *Ginkgo biloba*. Di esse, 4 erano associate a prodotti con più ingredienti e 3 a preparazioni, in cui il ginkgo era l'unico ingrediente, ciascuna prodotta da una industria diversa⁽²⁾.
2. Nel Massachusetts General Hospital Neurology Web Forum, un paziente ha segnalato di avere avuto convulsione a partenza dal lobo temporale dopo aver assunto ginkgo.
3. Al forum "Who Knows the Answer" del *Pharmacist's Letter*, un farmacista ha descritto il caso di un paziente che ebbe attacchi severi di cefalea e sviluppò convulsioni dopo aver assunto ginkgo.
4. Alla mailing list dell'Idaho State University Ambulatory Care, un farmacista ha descritto il caso di una donna che ebbe convulsioni dopo aver bevuto tè che si sospettava contenesse ginkgo.
5. Su MEDLINE, EMBASE, o International Pharmaceutical Abstracts online database, non sono state trovate segnalazioni di convulsioni associate alla formulazione utilizzata più frequentemente di ginkgo, estratto di foglia di ginkgo. Tuttavia, in precedenza le convulsioni sono state associate a preparazioni con semi di ginkgo⁽³⁾.

Come si può osservare anche Internet ed i fori di discussione possono servire a stimolare riflessioni sull'argomento.

Non è chiaro come il ginkgo possa stimolare le convulsioni. In ogni modo è stato dimostrato che il ginkgo produce alterazioni nell'encefalografia analizzata al computer simili a quelle viste con il farmaco tacrina⁽⁴⁾. Un'altra possibilità è che i prodotti a base di ginkgo utilizzati nei casi descritti erano stati contaminati con semi di ginkgo. Sulla base di questi dati limitati, è impossibile determinare la causalità con certezza. Sembra evidente che finché non ci saranno maggiori informazioni è necessario utilizzare il ginkgo con cautela ed evitare di consigliarlo a soggetti che potrebbero essere predisposti ad epilessia o che stanno assumendo altri farmaci noti per la capacità di stimolare epilessia.

E' inoltre importante che anche in Italia si cominci a porre particolare attenzione alle sospette reazioni avverse da erbe medicinali.

Chiunque volesse riferire la propria esperienza su tale argomento troverà ampio spazio su questo sito.

Bibliografia

1. Gregory PJ. Seizure Associated with Ginkgo biloba? *Ann Intern Med* 2001; 134: 344
<http://www.annals.org/issues/v134n4/full/200102200-00026.html>

2. Special Nutritionals Adverse Event Monitoring System. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration; 1999. Available at: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/aems.html>. 30 maggio 2000.
3. Jellin JM, et al., eds. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. Natural Medicines Comprehensive Database. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2000.
4. IteI TM, et al. Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant extract. Am J Ther 1996; 3: 63-73.

EFFETTI INDESIDERATI INDOTTI DAL GINKGO BILOBA USATO PER TRATTARE IL TINNITO.

Il *Ginkgo biloba* è utilizzato nella medicina cinese da migliaia di anni. Recentemente la sua diffusione si è estesa al mondo occidentale ed ha incontrato tale successo da essere fra le prime 10 erbe medicinali per vendita negli Stati Uniti⁽¹⁾. Gli estratti delle foglie hanno mostrato di avere efficacia terapeutica sui sintomi di insufficienza cerebrale, quali disturbi della memoria ed altri difetti cognitivi^(2,3), associati a tinnito⁽⁴⁾.

Il tinnito (o ronzio auricolare) è una condizione frequente che affligge circa il 10% della popolazione e che viene considerata come grave in circa lo 0,5%⁽⁵⁾.

Gli studi prospettici, effettuati per stabilire se il *Ginkgo biloba* ha effetto sul sintomo tinnito in pazienti senza sintomi associati di insufficienza cerebrale, hanno prodotto risultati inconsistenti⁽⁴⁾. Ciononostante questa erba medicinale è spesso suggerita come possibile terapia per il tinnito e molte persone la usano a questo scopo.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial clinico in doppio cieco e verso placebo, in cui, per 12 settimane, 978 pazienti in buona salute, ma con tinnito stabile sono stati trattati 3 volte al giorno o con placebo (489 pazienti) o con 50 mg di un estratto altamente purificato e standardizzato di *Ginkgo biloba*⁽⁶⁾.

I risultati ottenuti dimostrano che l'estratto non è più efficace del placebo nel trattamento del tinnito.

Il numero ed il tipo di effetti collaterali osservati durante il trial sono riportati nella Tabella.

Tabella. Eventi avversi da *Ginkgo biloba* e da placebo osservati durante lo studio. 489 pazienti per gruppo. In parentesi % dei pazienti che hanno riferito l'evento.

Effetti avversi	Non segnalato	Segnalato solo da chi assumeva placebo (%)	Segnalato solo da chi assumeva Ginkgo (%)	Segnalato da ambo i gruppi
Disturbi gastrointestinali	460	14 (3,1)	14 (3,1)	1
Peggioramento del blocco o della pressione dell'orecchio	475	4 (0,8)	10 (2,1)	0
Vertigini, capogiri, nausea	476	7 (1,4)	6 (1,2)	0
Cefalea	481	4 (0,8)	4 (0,8)	0
Ulcere e secchezza della bocca, gusto sgradevole	480	6 (1,2)	3 (0,6)	0
Alterazione del sonno e dei sogni	482	3 (0,6)	4 (0,8)	0
Flushing o rossore al viso	484	4 (0,8)	1 (0,2)	0
Alterazioni della cute (secchezza, prurito, macchie)	484	3 (0,6)	2 (0,4)	0
Cardiopalmo	483	3 (0,6)	3 (0,6)	0
Alterazioni dell'udito	485	1 (0,2)	3 (0,6)	0
Iperacusia	487	2 (0,4)	0 (0)	0
>= 1 effetto avverso di	472	7 (1,6)	9 (2,0)	1

altro tipo*				
N. di coppie che hanno segnalato >= 1 effetto avverso	392	43 (10,4)	46 (11)	8
* comprendevano: riduzione del desiderio sessuale, difficoltà respiratoria, lacrimazione, peggioramento della vista, aumento della frequenza della minzione o urine scure, peggioramento della rigidità nelle giunture, sudorazione notturna, peggioramento dello stress, anemia, perdita dell'appetito.				

Bibliografia

1. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. Arch Intern Med 1998; 158:2192-2199.
2. Soholm B. Clinical improvement of memory and other cognitive functions by Ginkgo biloba: review of relevant literature.
3. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmacol 1992; 34: 353-358.
4. Ernst E, Stevinson G. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. Clin Otolaryngol 1999; 24: 164-167.
5. Davis A, Rafale EA. Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS ed. Tinnitus handbook. San diego, CA: Singular Press, 2000.
6. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. BMJ 2001; 322: 1-6.

EFFETTI INDESIDERATI DELL'ESTRATTO DI AGNOCASTO. RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO E CONTROLLATO VERSO PLACEBO PER IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME PREMESTRUALE.

I frutti dell'agnocasto (*Vitex agnus castus*) contengono una miscela di iroidi e flavonoidi. Dalle sue foglie e dai suoi fiori sono stati isolati alcuni composti che hanno una struttura chimica simile a quella degli ormoni steroidei⁽¹⁾. La pianta è da sempre usata nella medicina tradizionale per alleviare i sintomi della sindrome premestruale^(2,3), anche se solo recentemente è iniziato uno studio sistematico sulla sua efficacia clinica^(4,5). Recentemente è stato pubblicato uno studio⁽⁶⁾ prospettico, randomizzato, in doppio cieco e verso placebo che ha valutato gli effetti di un estratto del frutto di agnocasto (60% etanolo m/m; rapporto dell'estratto 6-12:1, standardizzato per la casticina) sui sintomi della sindrome premestruale di 170 donne (età media 36 anni, durata media del ciclo 28 giorni e durata media del periodo mestruale 4,5 giorni). Lo studio, condotto su tre cicli mestruali consecutivi, in cui 86 donne sono state trattate con l'agnocasto e 84 con placebo, ha dimostrato che l'estratto è più efficace del placebo nel miglioramento dei sintomi e che più della metà delle pazienti ha avuto un miglioramento dei sintomi pari o superiore al 50%. Per quel che riguarda la tollerabilità dell'estratto si è osservato quanto riportato in Tabella.

Tabella. Eventi avversi e interruzione del trattamento		
	Agnocasto (n = 86)	Placebo (n = 84)
N. eventi segnalati	4 (4,7%)	3 (4,8%)
Tutti gli eventi (a prescindere dalla relazione con il trattamento)*	- Acne - accessi multipli, - orticaria, - sanguinamento intermestruale	- acne - anticipo del ciclo mestruale - disturbi gastrici
Interruzione del	0	1 (gravidanza)

trattamento		
*Ogni evento è stato riportato una volta, la gravità era moderata per tutti gli eventi. Tutti i pochi ⁽⁴⁾ eventi avversi si sono risolti senza interruzione del trattamento.		

Bibliografia

1. Brickell C. ed. Royal Horticultural Society encyclopaedia of plants and flowers. London: Dorling Kindersley, 1989.
2. Hobbs C. The chaste tree. Vitex agnus castus. Pharm History 1991; 23:19-24.
3. Du Mee C. Vites agnus castus. Aust J Med Herbalism 1993; 5:63-65.
4. Jarry H, et al. Agnus castus als dopaminerges Wirkungsprinzip in Mastodynon. N.Z.Phytotherapie 1991; 12: 77-82.
5. Lauritzen C, et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with Vitex agnus castus-controlled, double-blind study versus pyridoxine. Phytomedicine 1997; 4: 183-189.
6. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus cactus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. BMJ 2001; 322:134-137.

NORMATIVE CHE REGOLANO LA COMMERCIALIZZAZIONE DEI RIMEDI ERBORISTICI IN EUROPA

(dott. Gioacchino Calapai, Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Messina)

Introduzione

I prodotti erboristici sono usati in maniera sempre più massiccia come alternativa ai farmaci di sintesi o come integratori dietetici. Sebbene, in teoria, esista in Europa una chiara demarcazione tra prodotti erboristici regolamentati come farmaci o come integratori dietetici o come alimenti funzionali [*sono chiamati alimenti funzionali cibi che contengono minerali, acidi, oli ed altri componenti che possono aiutare a prevenire le malattie*], in pratica questi confini sono sempre più vaghi. Questa confusione ostacola gli sforzi fatti per elaborare una regolamentazione uniforme nei vari Paesi Europei ^(1, 2).

Nella Comunità Europea esistono differenti regolamentazioni, che scaturiscono da differenti modi di vedere il problema ⁽³⁾.

Un problema influenzato dal mercato

Secondo questa linea di pensiero si muove la Spagna.

Spagna

La legge spagnola è stata emendata per mezzo della Direttiva 65/65/CEE con riferimento ai prodotti erboristici medicinali. Esiste anche una lista di "erbe tradizionali" (Annex I) che possono essere vendute liberamente. In pratica, tuttavia, le medicine ed i prodotti erboristici tradizionali sono liberamente venduti (senza pubblicità) nelle erboristerie e nei negozi della salute. Gli estratti erboristici possono essere venduti come prodotti da banco. La discrepanza esistente tra legislazione e l'effettiva pratica di mercato consiste nella difficoltà di stabilire quali erbe sono "tradizionali" e quali sono da considerare come medicine, come definito nella Direttiva 65/65/CEE. Le misture ed i prodotti erboristici con altri ingredienti alimentari non sono considerati in nessuna delle due categorie (medicinale o tradizionale) e possono essere regolamentati come alimenti, sebbene ci sia un approccio restrittivo all'autorizzazione di alimenti funzionali/arricchiti.

Problema Dietetico.

Secondo questa linea di pensiero si muovono i seguenti paesi: Belgio, Italia e Olanda.

Belgio

I prodotti erboristici sono in linea di principio considerati come alimenti e, di conseguenza, sono soggetti alla legislazione relativa. La vendita dei prodotti contenenti le circa 365 piante elencate in un elenco chiamato Annex 3 richiede innanzitutto la notifica al Ministero della Sanità Belga. Anche le formulazioni farmaceutiche (pillole, capsule) di queste erbe sono considerate come alimenti. Le Autorità pubblicano anche una lista di

erbe soggette a limitazioni, alcune delle quali possono essere commercializzate solo come prodotti medicinali (Annex 1). Una terza lista (Annex 2) comprende i funghi. Le misture di erbe e le associazioni erbe/vitamine sono permesse. Queste sono regolate come "alimenti composti da piante o contenenti piante o preparati erboristici". Con l'obiettivo di giungere ad una distinzione tra alimenti e medicine, e di conseguenza poter differenziare la pubblicità, è stato proposto di stabilire, per circa 100 piante contenute in Annex-1, un limite alle dosi utilizzate.

Italia

Una recente bozza di proposta di legge ⁽⁴⁾ definisce i prodotti erboristici come "prodotti naturali a scopo oltre che terapeutico, anche cosmetico o nutrizionale, che agiscono come stimolanti le difese naturali e/o aiutano il fisiologico funzionamento umano e/o animale". Questi prodotti non sono considerati medicine e la vendita è possibile attraverso una procedura di notifica ottemperando alle leggi che regolano i controlli e la classificazione degli alimenti. Attualmente il Ministero della Sanità Italiano si avvale di un sistema di liste (composto da due tabelle A e B) per distinguere tra erbe medicinali ed altri prodotti erboristici. La Tabella A elenca circa 400 piante medicinali con specifica attività farmacologica e/o riconosciuta tossicità, la cui vendita è limitata alla farmacie. La Tabella B elenca circa 900 piante che potrebbero essere utilizzate come prodotti erboristici con vendita teoricamente limitata a farmacie o erboristerie qualificate. Nella pratica, comunque, i prodotti erboristici non medicinali sono liberamente disponibili. Erbe sono anche usate come ingredienti in alimenti per particolari usi nutrizionali.

Olanda

La commercializzazione dei prodotti erboristici è operata secondo le normative che regolano gli alimenti. (un solo un prodotto erboristico è autorizzato come prodotto medicinale). La direttiva 65/65/CEE è applicata strettamente senza alcuna esenzione per i prodotti erboristici. L'applicazione di questo sistema fa sì che esista in Olanda una forma pragmatica di pubblicità che in accordo alla legislazione alimentare segue quattro principi basilari: interesse per la salute pubblica, onestà commerciale, sicurezza, corretta informazione del consumatore. Una recente normativa vieta qualsiasi asserzione o suggerimento che attesti che questi prodotti abbiano effetto di prevenzione, trattamento o cura di malattia. Esistono tre liste di piante, quella III con piante o parti di piante proibiti e quella I con limiti nel contenuto di specifici costituenti.

Problema Medico.

Secondo questa linea di pensiero si muovono i seguenti paesi: Germania, Francia e Svezia.

1. Germania

I prodotti erboristici sono considerati farmaci e pertanto vengono richieste prove di qualità, sicurezza ed efficacia in accordo con la Direttiva 65/65/CEE ⁽⁴⁾. Per i prodotti commercializzati prima del 1978, esiste una sanatoria cui segue un processo di nuova registrazione. Questi ultimi prodotti vengono autorizzati al mercato senza nuovi trials clinici recenti, purché esista una sufficiente evidenza bibliografica che sostenga la sicurezza e l'efficacia o ulteriori dati sperimentali che supportino dati clinici non conclusivi. Inoltre esiste una categoria di prodotti (chiamati prodotti 2004) che sono stati esentati dall'iter di registrazione con la condizione che devono essere ritirati dal commercio entro il 2004.

Pochi sono i prodotti erboristici considerati come alimenti e le erbe non sono incluse tra gli additivi alimentari. Per questi prodotti non è permessa alcuna forma di pubblicità di tipo medico o dietetico.

Francia

Il Ministero della Sanità Francese ha stilato una lista di circa 195 piante o parti di pianta che sono state rigorosamente vagliate, con particolare riguardo per la sicurezza e l'efficacia. Questi prodotti possono essere registrati attraverso una procedura abbreviata con l'obbligo di presentare prove di sicurezza ed efficacia in misura inversamente proporzionale al periodo di "uso tradizionale".

Le indicazioni terapeutiche di questi prodotti riguardano soprattutto disturbi di lieve entità e sono limitate a due scelta da una lista di indicazioni principali. Possono essere commercializzate misture di piante o parti di piante, con un massimo di cinque per prodotto per ciascuna indicazione. I prodotti erboristici non possono essere venduti in associazione a integratori dietetici (ad esempio con le vitamine). Gli estratti di pianta vengono considerati come nuovi alimenti e quindi soggetti ad un differente processo di autorizzazione. Un numero relativamente limitato di prodotti erboristici è registrati come alimento. Si tratta di circa 34 piante medicinali, 11 tipi di alghe ed alcune piante aromatiche.

Svezia

Sono in linea di massima considerati come medicine e la loro commercializzazione è regolata in accordo alle normative UE. I prodotti erboristici sono considerati come rimedi naturali e possono essere commercializzati

in seguito ad un iter abbreviato che prevede la presentazione di una bibliografia che attesti la loro sicurezza ed efficacia. La pubblicità medica riguardo i rimedi naturali e gli alimenti è ben regolamentata ⁽²⁾

La via Inglese

I prodotti erboristici rientrano in diverse categorie (medicinali/alimenti/cosmetici). La loro commercializzazione è regolamentata dalle normative previste dalle rispettive categorie. Tutti i prodotti medicinali necessitano di una licenza, inclusi i prodotti erboristici che vengono reclamizzati come medicinali. I prodotti autorizzati con la precedente regolamentazione sono stati riesaminati ed è stata accettata, da parte della Autorità preposta, l'evidenza di efficacia presente nella letteratura scientifica. Esiste una procedura per i prodotti "essenzialmente simili" ai già autorizzati prodotti erboristici medicinali con prova bibliografica di sicurezza ed efficacia. Ci sono anche degli specifici provvedimenti per i rimedi erboristici che possono essere venduti come prodotti esenti da licenza (es. erbe essiccate, schiacciate o sminuzzate) senza alcuna raccomandazione scritta per l'uso. L'esenzione non può essere applicata ai prodotti fabbricati all'ingrosso. Questa scappatoia è stata sfruttata nella pratica con diversi prodotti commercializzati come rimedi erboristici esenti o integratori dietetici.

Bibliografia

1. Herbal medicinal products in the European Union. AESCP study on behalf of the European Commission.
2. Marketing Food Supplements, Fortified and Functional Foods in Europe: Legislation and Practice (1999), European Advisory Services, Strategic advice on nutritional products.
3. EPHM Spring Seminar - "The Regulation of Herbal Products in Europe"; Meeting proceedings.
4. Regolamentazione del settore erboristico. Proposta di legge (1999).
5. Council Directive 65/65/EEC on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products.