

## INTRODUZIONE

La comunità scientifica negli ultimi venti anni ha posto con chiarezza, e all'attenzione di tutti, il problema dei rischi delle interazioni tra erbe e farmaci, non solo con report scientifici ma anche con interventi divulgativi, normativi e regolatori. Fortunatamente oggi c'è maggior consapevolezza di questo fenomeno e quindi anche maggiore attenzione.

In questo percorso è stato però trascurato il fatto che assumere cibi, medicinali, erbe o integratori, è comunque finalizzato a nutrirsi, mantenersi in salute o curarsi da malattie, possibilmente in modo integrato, anche con miglioramenti dello stile di vita e misure di carattere preventivo sempre più importanti. Perché tutto ciò che si assume, non solo in forma di cibi o bevande, ma anche di succhi concentrati, integratori o erbe per tisane, può essere utile a migliorare o ridurre i possibili effetti collaterali.

### Sinergie

Quando si parla di associazioni, per esempio tra integratori, farmaci o certi alimenti, ha senso conoscere e cercare di comprendere quando queste siano vantaggiose, in virtù di quelle che vengono appunto chiamate sinergie.

È ben noto a tutti, per esempio, che assumere un antinfiammatorio a stomaco pieno riduca i fastidi che spesso produce il farmaco, come bruciori alla bocca dello stomaco, se non addirittura veri e propri effetti collaterali come gastrite, esofagite, erosioni, ulcerazioni e sanguinamenti. Negli ultimi anni sono stati addirittura immessi in commercio FANS associati nella medesima compressa a sostanze che tamponano i succhi gastrici, proteggendo lo stomaco dai danni dell'iperacidità. Nel tempo è diventato abitudine, se non pratica clinica, prescrivere farmaci che bloccano la produzione di succhi gastrici, come omeprazolo o simili, al paziente che sia in cura con aspirina, per esempio per la protezione cardiovascolare, oppure al paziente in terapia con FANS e/o cortisonici, entrambi potenzialmente gastrolesivi. Tutto questo in base alla letteratura secondo la quale queste associazioni riducono i sanguinamenti gastrici.

Ebbene, effetti sinergici del tutto simili, a protezione della mucosa del tubo digerente, si possono ottenere anche con prodotti naturali che, con vari meccanismi, intervengono creando una sorta di barriera che ricopre la parete di esofago, stomaco e intestino, come per esempio le mucillagini presenti nel gel di varie specie di Aloe, ma anche con altre sostanze naturali come flavonoidi, terpeni e saponine, presenti nei capolini della Camomilla o nelle radici della Liquirizia. Scegliere i pazienti giusti che possano giovare di questa sinergia tra erbe e farmaci, può consentire la riduzione dell'omeprazolo (o farmaci simili), con diminuzione dei suoi possibili effetti collaterali ma anche della spesa sanitaria pubblica, e questo a maggior ragione quando certi farmaci vengano assunti o prescritti senza una reale necessità clinica. Per esempio vengono impropriamente utilizzati antibiotici in presenza anche di banali mal di gola, alimentando nel tempo il gravissimo problema della resistenza agli antibiotici, e ugualmente si vede spesso un abuso di inibitori di pompa protonica anche in assenza di precise indicazioni da linee guida. Vi sono pazienti che assumono autonomamente questi farmaci al minimo bruciore di stomaco, senza motivi specifici.

Se questo è solo un esempio, in realtà gli erboristi, esperti di erbe, i farmacisti, esperti di medicinali (vegetali o di sintesi che siano), e i medici fitoterapeuti, esperti di terapie naturali, conoscono moltissime erbe officinali che possono integrare e sinergizzare con altrettanti farmaci, con l'obiettivo appunto di ridurre la catena di farmaci aggiunti ad altri farmaci

per tamponarne gli effetti collaterali. Catena che non raramente espone al rischio anche di un'amplificazione degli effetti collaterali con reazioni a cascata anche imprevedibili. I nutrizionisti ben sanno come poter sfruttare le migliori sinergie con certi cibi e prevenire alcuni effetti collaterali con consigli nutrizionali adeguati, per esempio per ridurre la diarrea da antibiotici, oppure la nausea da chemioterapici.

Per molti soggetti sempre più ragionevole e consigliata è oggi una "sinergia razionalmente combinata", cioè un'integrazione tra stile di vita, attività fisica, cibo specifico, abitudini alimentari, prodotti naturali e farmaci, quando necessari, e comunque nei casi di effettiva occorrenza.

Di seguito, si fornisce un esempio: vi sono molti pazienti dislipidemici costretti ad assumere associazioni di più farmaci per ridurre il livello di colesterolo, perché per esempio non rispondono o non tollerano le statine; per alcuni pazienti è necessaria l'associazione tra un altro farmaco, l'ezetimibe, e piccole dosi di statine, ma non per tutti. In alcuni di questi casi le statine di sintesi possono essere sostituite con prodotti naturali, insieme all'ezetimibe, in un contesto appunto globale.

Gli esempi potrebbero essere molti e provengono non solo dall'esperienza clinica pluridecennale ma anche dalla letteratura scientifica, che consente di sfruttare bene queste sinergie nell'attuale pratica clinica. Sinergie che, nel rispetto dei ruoli e della differente tipologia di prodotti, possono essere ben sfruttate dalle varie professionalità.

### Interazioni indesiderate

Come sono presenti gli aspetti positivi riportati da questa strategia, c'è ovviamente anche il rovescio della medaglia, cioè il rischio di interazioni indesiderate tra erbe, integratori, alimenti e farmaci, con possibili effetti clinici anche rilevanti e pericolosi. Particolarmente diffuso è il fenomeno dell'automedicazione per il quale si utilizzano non solo preparazioni domestiche o erboristiche, ma anche e soprattutto integratori, talvolta in sostituzione, più spesso in associazione alla terapia medica.

A differenza dell'aspetto legato alle sinergie tra sostanze, molto recente è invece l'attenzione della comunità scientifica e professionale al problema delle interazioni, che rimane comunque insidioso e in rapido aumento, direttamente proporzionale al consumo di farmaci e di prodotti naturali. Se non adeguatamente conosciute e prevenute tali interazioni possono essere responsabili anche di eventi gravi e pericolosi, sia per riduzione dell'efficacia del farmaco, sia per aumento della sua tossicità. Con l'allungamento dell'età media aumentano anche i pazienti, soprattutto anziani con pluripatologie e con molti farmaci in terapia, quindi con aumento del rischio di interazioni tra loro. D'altronde è opinione abbastanza comune nella popolazione che un paziente in terapia con molti farmaci abbia comunque necessità di essere "disintossicato" di per sé, anche in assenza di segni di tossicità d'organo o sistemica, magari anche con rimedi a base di erbe, quindi aggiungendo sostanze a sostanze, spesso senza alcuna reale necessità e con preparazioni di tipo tradizionale, tipicamente composte da molte erbe, alla ricerca di una sinergia tra loro raramente dimostrata.

In questi ultimi anni fortunatamente c'è stato, soprattutto da parte di farmacologi, un approfondimento dei vari aspetti del metabolismo dei farmaci. In generale per quanto concerne le sostanze una volta introdotte nell'organismo, c'è stato uno studio approfondito dei vari possibili meccanismi d'interazione, con un notevole incremento degli studi in vitro e in vivo su modelli animali o ex vivo. È in crescita vertiginosa l'importanza della farmacogenetica farmacogenomica.

L'errore nel quale è possibile incorrere è quello di trasferire in clinica *tout court*, e senza il dovuto supporto di evidenze, i risultati della ricerca di laboratorio, e quindi gli eventi biologici, farmacologici o tossicologici, interazioni comprese.

In crescita esponenziale, per esempio per l'emergenza della pandemia COVID, sono state condotte ricerche scientifiche sulle caratteristiche antivirali di qualunque tipo di sostanza naturale, alimentare, vitaminica o di sintesi, vantandone poi immeritadamente proprietà sfruttabili nella pratica clinica. Al contrario, numerosi sospetti o timori di interazioni farmacologiche, sono basati esclusivamente sulla conoscenza teorica del loro meccanismo d'azione, oppure su prove in vitro di interazione tra farmaco e citocromi, senza tuttavia dimostrazioni di effetti nell'organismo umano.

Altri possibili errori derivano dal fatto che vengono estrapolati in clinica e attribuiti a erbe o estratti i risultati di molte ricerche scientifiche, condotte però su singole sostanze isolate pur presenti nella pianta. Questo vale sia per i possibili effetti biologici attesi e utili, sia per quelli di carattere tossicologico.

Ecco che allora diventa indispensabile un ragionamento animato dal realismo e iniziare a valutare un discernimento tra quelle che sono le evidenze clinicamente significative delle interazioni, da quelle che sono ipotesi o sospetti o solo rischi di interazioni, magari basati solamente su ipotesi oppure su dati in vitro, talvolta pure contraddittori tra loro.

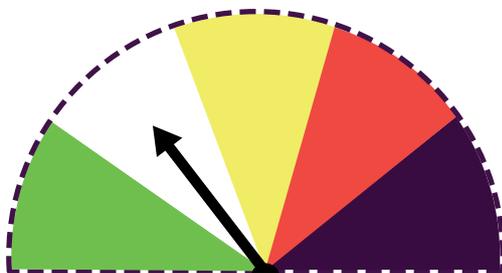
### La bilancia cromatica del rischio (BCR)

Obiettivo di questo testo è proprio quello di sintetizzare e informare sulle attuali conoscenze, relative a possibili interazioni tra erbe, alimenti e farmaci, dando tuttavia importanza ai fatti basati su evidenze cliniche, scindendoli pertanto da quelle che sono informazioni, pur indispensabili, delle quali tuttavia si hanno solo conoscenze precliniche o di mero sospetto teorico.

La motivazione sta dunque nel dare la possibilità di conoscere il rischio clinico di una sostanza, di un'erba, di un integratore, quando assunto con uno o più farmaci, identificando una gradualità tra le possibili sinergie ricercate e le interazioni indesiderate.

Uno strumento semplice e chiaro in grado di indicare, fin da subito, il grado di vantaggio o di rischio per ogni pianta utilizzata in presenza di altri farmaci è la bilancia cromatica del rischio (BCR) (Tab. 1).

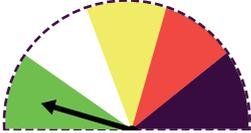
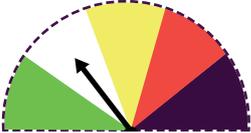
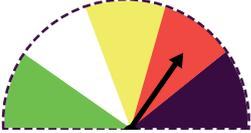
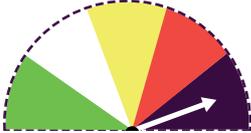
L'obiettivo di tale strumento è visualizzare la fascia di rischio clinico e/o di vantaggio, per le singole erbe o sostanze, e per categorie di pazienti.



Ogni scheda di pianta medicinale riporta le interazioni e le sinergie per le quali esistono evidenze cliniche, distinte dai soli rischi teorici, e le avvertenze da seguire. Vi è quindi l'indicazione della fascia di rischio.

I riferimenti che stanno alla base sono la tradizione, l'esperienza clinica, la letteratura scientifica e gli atti regolatori.

**Tabella 1** BCR - Bilancia cromatica del rischio. Legenda.

<p>VERDE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pianta sicura</li> <li>• Vantaggi d'uso</li> <li>• No rischio clinico</li> <li>• Assenza di interazioni note</li> <li>• Possibili sinergie</li> </ul>		<p>VANTAGGI</p>
<p>BIANCO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischi teorici</li> <li>• Solo dati preclinici</li> <li>• Assenza di interazioni note</li> <li>• Pianta sicura tradizionalmente</li> <li>• Valutare opportunità</li> </ul>		<p>RISCHIO NON NOTO</p>
<p>GIALLO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio moderato</li> <li>• Possibili interazioni cliniche</li> <li>• Evidenze precliniche</li> <li>• Monitorare paziente e terapia</li> </ul>		<p>RISCHIO MODERATO</p>
<p>ROSSO</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio alto</li> <li>• Evidenze cliniche di interazioni</li> <li>• Effetti collaterali e controindicazioni in base al preparato e/o paziente</li> </ul>		<p>RISCHIO ALTO</p>
<p>VIOLA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio molto alto</li> <li>• Interazioni pericolose</li> <li>• Pianta non ammessa per la presenza di sostanze tossiche</li> <li>• Proibire</li> </ul>		<p>RISCHIO MOLTO ALTO</p>

### I metodi di controllo

Nel nostro Paese esiste il sistema di farmacovigilanza, presso AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che consente di raccogliere, registrare e analizzare tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse ai farmaci, e il sistema di fitovigilanza, presso l'ISS (Istituto Superiore di Sanità), per le segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti naturali, attivo ormai da venti anni.

I due sistemi sono integrati tra loro per quanto riguarda la scheda di segnalazione: quella della farmacovigilanza prevede la possibilità di indicare eventuali prodotti naturali assunti dal paziente e quella della fitovigilanza di riportare eventuali farmaci. Anche la valutazione delle segnalazioni avviene con la consultazione di esperti dell'uno e dell'altro sistema. In alcuni paesi la scheda di segnalazione è unica.

Si tratta di un sistema di rilevazione passiva, non certo sufficiente né esaustivo, tuttavia di fondamentale importanza per evidenziare eventi gravi, manifestazioni non conosciute o imprevedibili, che necessitano approfondimenti o accertamenti sui farmaci o prodotti utilizzati, al fine di chiarirne ruolo e legame di causalità tra reazione e prodotti. Non solo, ma anche di evidenziare eventuali difformità con la normativa vigente, fino ad arrivare a provvedimenti restrittivi da parte dello stesso Ministero.

Nonostante la scarsa propensione a segnalare, esistono numerosi casi di pazienti che stavano assumendo contemporaneamente farmaci e prodotti naturali. La segnalazione di un evento avverso non indica automaticamente la responsabilità del prodotto o del farmaco in questione, ma descrive i fatti, che poi vengono analizzati, studiati e interpretati in relazione alla letteratura e alla presenza di altri fenomeni simili fino a dar origine a un segno di significatività (il cosiddetto segnale). La segnalazione spontanea diventa quindi uno strumento indispensabile e insostituibile. Onde ottenere materiale utile, è quindi opportuno migliorare non solo la quantità delle segnalazioni, ma anche la qualità dei dati forniti, perché se le indicazioni che giungono non sono complete, il giudizio può essere parziale o addirittura errato. Il lavoro più complesso e difficile per gli esperti dell'ISS è proprio quello di valutare e interpretare i report con assunzione contemporanea di molte erbe con o senza farmaci di sintesi, al fine di stabilire il nesso di causalità tra reazione e prodotti.

Fanno parte della Commissione ad hoc oltre all'ISS e AIFA, anche esperti dell'Università di Roma, del Centro di Ricerca e Innovazione in Fitoterapia di Careggi, Firenze, del Centro Antiveneni dell'Ospedale Niguarda di Milano e della Società italiana di medicina omeopatica.

Anche per questo l'ISS dal 2006 ha attivato corsi specifici per medici e farmacisti su "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale". Ulteriori informazioni sono reperibili sul sito dell'ISS ([www.iss.it](http://www.iss.it)) e in quello del Centro nazionale di epidemiologia dell'ISS ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)).

### *Come e dove segnalare?*

Sia i professionisti sia gli stessi pazienti possono segnalare una sospetta reazione avversa attraverso le procedure classiche della scheda cartacea (Fig. 1) da inviare per mail ai servizi farmaceutici delle ASL di competenza o direttamente all'AIFA e/o all'ISS mediante i recenti servizi online:

- [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it) (per la farmacovigilanza)
- [www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it) (per la fitovigilanza)

In Italia oltre un terzo delle reazioni segnalate è stato grave, tale da richiedere l'ospedalizzazione, in alcuni casi mettendo a rischio la vita stessa del paziente, e in due casi l'esito è stato fatale. Esiste pure un coordinamento tra le varie autorità sanitarie, nazionali, europee e internazionali, alle quali giungono le segnalazioni, non ultime l'EMA (European Medicines Evaluation Agency), e l'EFSA, oltre al Centro OMS Collaborative Centre for International Drug Monitoring che ha sede a Uppsala, al quale pervengono milioni di segnalazioni di ADR

(Adverse Drug Reaction), tra queste quelle che presentano una concomitante assunzione di erbe e prodotti naturali.

Oltre alle segnalazioni spontanee, assumono sempre maggiore importanza i case report pubblicati in letteratura, i dati che emergono dai trial clinici, dalle revisioni sistematiche e dalle metanalisi finalizzate all'analisi della sicurezza, oltre che dalla ricerca di farmacologia clinica.

**Vigierbe**

## Segnalaci le reazioni avverse ai prodotti naturali

Hai avuto qualche problema dopo l'assunzione di un integratore alimentare, vitamine, probiotici, prodotti erboristici, tisane, medicinali omeopatici, preparazioni galeniche officinali o magistrali, preparati della medicina tradizionale cinese o ayurvedica?

**Invia una segnalazione**

Possono segnalare sia i medici e gli altri operatori sanitari che i cittadini.

Per segnalare invece una sospetta reazione avversa ad altri farmaci o a vaccini, inclusi i **vaccini anti covid-19** devi collegarti a **VigiFarmaco**.

### Le reazioni avverse

È frequente il ricorso agli integratori alimentari, preparati erboristici, tisane o medicinali omeopatici per mantenersi in salute, migliorare il proprio aspetto fisico, per disturbi come ansia o insonnia o per prevenzione di alcune patologie.

A volte si è spinti all'uso di questi prodotti anche nella convinzione che le sostanze naturali che li compongono siano di per sé garanzia di sicurezza.

Tuttavia anche questi preparati possono provocare eventi avversi, in alcuni casi anche gravi.

### La fitovigilanza

La tua segnalazione verrà inviata all'Istituto Superiore di Sanità e sarà valutata da un Comitato Scientifico composto da esperti di farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia ed omeopatia e verrà condivisa a livello nazionale ed internazionale contribuendo alla migliore conoscenza del profilo di rischio di questi prodotti.

Le informazioni sulle possibili reazioni avverse sono importanti soprattutto nelle donne in gravidanza, nei bambini e nei pazienti anziani e nelle persone che stanno assumendo anche farmaci ad uso cronico con il rischio quindi di interazione.

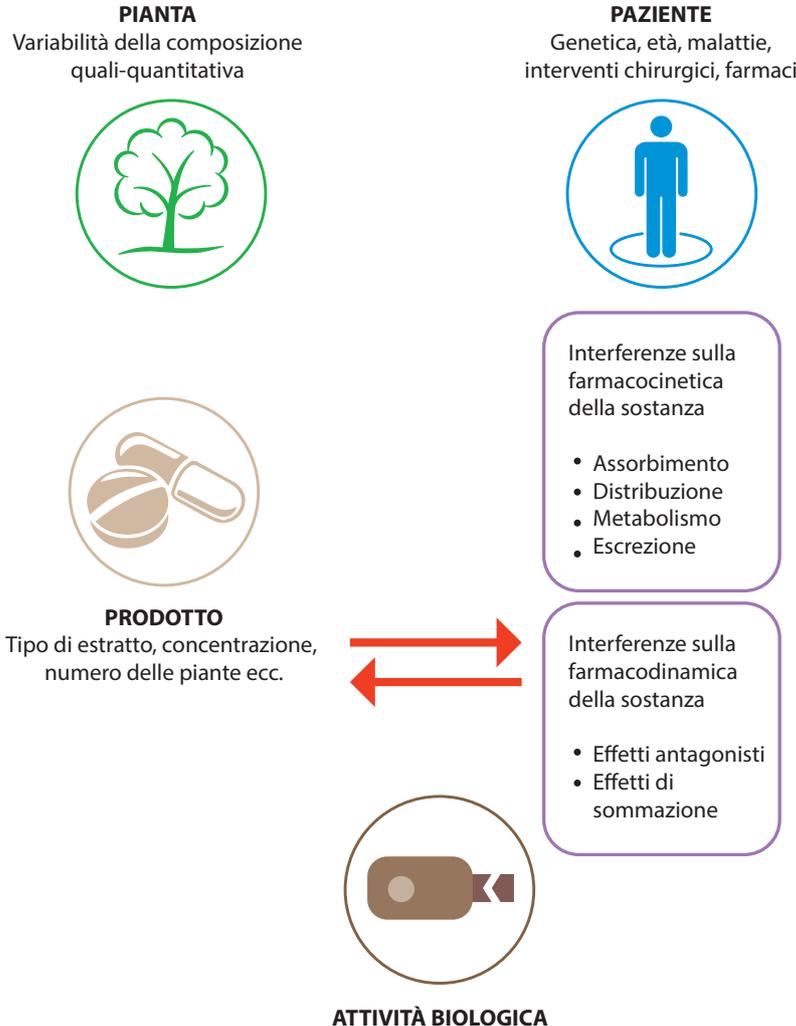
Per saperne di più - Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute.

Vigierbe è un'applicazione dell'Istituto Superiore di Sanità.  
Lo sviluppo è a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.  
Contatti: francesca.marenzi@iss.it - Roberto De Cax (roberto.decax@iss.it)

**Figura 1** Form di fitovigilanza ([www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it)) per la segnalazione di sospette reazioni avverse a prodotti naturali.

## Fattori modulanti

Nella pratica clinica l'incidenza delle interazioni può variare molto, in base soprattutto al numero dei farmaci assunti dal paziente, alle caratteristiche genetiche e fisiche del paziente, ma anche alla tipologia del prodotto, al numero di piante, al tipo di estratti presenti, oltre ovviamente all'attività intrinseca delle sostanze, considerando comunque che si possono avere interazioni con diversi meccanismi in base alla fase metabolica interessata, alla fase farmaceutica, farmacocinetica e farmacodinamica, nonché alla presenza o meno di certi cibi (Fig. 2).



**Figura 2** La figura rappresenta schematicamente i vari fattori che possono modificare l'attività biologica di una sostanza.

### *La complessità della pianta*

A differenza del farmaco di sintesi, i fitoterapici e le preparazioni di origine vegetale, presenti anche in integratori, contengono molte sostanze (il cosiddetto fitocomplesso), oltretutto variabili tra loro in qualità e quantità, relativamente a molti fattori, dalla specie botanica alla genetica della pianta, al momento della raccolta, alla parte della pianta utilizzata, senza considerare fattori ambientali e fattori biotici endogeni. La pianta, quindi, non è un mero contenitore di sostanze fitochimiche statico, bensì dinamico, in continuo divenire sia durante il ciclo vitale della pianta, sia dopo l'avvenuta raccolta, anche in relazione alle tecniche di conservazione.

Inoltre tutto può cambiare in base al tipo di estratto ottenuto e inserito nel prodotto. Per esempio l'olio essenziale di una pianta ottenuto per distillazione è ricco di sostanze chimiche volatili, ma privo di tutti i componenti estraibili con altre tecniche, come la polverizzazione, o estratti frazionati, oppure con decozione o infusione. Anche il solvente utilizzato per l'estrazione modifica la qualità e quantità dei principi attivi e quindi la composizione del prodotto finale. Esistono anche estratti scarsamente concentrati in sostanze attive (anche meno dell'1%) ed estratti iperconcentrati (fino al 99%).

Tutte queste considerazioni sono utili alla comprensione delle possibili interazioni così come dei possibili vantaggi d'uso.

### Esempio

L'Arancio amaro (*Citrus aurantium*), fornisce una bevanda aromatica e aperitiva quando viene utilizzata la scorza del frutto maturo per le tisane; fornisce, invece, un estratto ricco in amine simpatico-mimetiche (sinefrina ecc.), quando la scorza del frutto immaturo viene sottoposta alle tradizionali procedure per la produzione dell'estratto secco. Solo quest'ultima preparazione presenta specifiche controindicazioni cardiovascolari, come ipertensione e cardiopatia ischemica, e al tempo stesso rischi di interazioni con levotiroxina, efedrina e caffeina.

Questi sono argomenti ben noti agli addetti ai lavori, ma non al grande pubblico, rappresentato dagli utilizzatori finali, e neppure alla maggior parte dei professionisti sanitari, a molti dei quali non vengono insegnate materie di base quali biologia vegetale fitochimica e tecniche estrattive e farmaceutiche.

Relativamente alla complessa composizione di un preparato vegetale (sia esso un decotto, un estratto secco, un estratto idroalcolico ecc.), che può interagire in vario modo e con molteplici meccanismi contemporaneamente, si deve innanzitutto ricordare che sono già presenti spesso **sinergie intrinseche** al fitocomplesso stesso. Mai ricondurre l'azione di un preparato vegetale a quella della molecola principale o più conosciuta, perché il suo assorbimento, la sua attivazione o non attivazione metabolica, e la sua finale attività biologica, possono essere modulabili dalle altre presenti. Di seguito, sono presentati alcuni esempi:

- l'azione farmacologica del fitocomplesso è diversa da quella della molecola principale, che può essere per esempio un alcaloide come nel caso dell'atropina in *Atropa bella-donna*, oppure della caffeina nel Caffè, o un fluoroglucinoside come l'iperforina nell'Iperico. I flavonoidi e i terpeni volatili possono aumentare l'assorbimento della molecola o delle molecole più attive, agire sinergicamente e concorrere all'effetto biologico finale, modificando l'attività farmacologica del preparato. Per esempio l'attività e la tollerabilità dei vari preparati a base di Cannabis sono notevolmente diverse se si considera solo il THC o il CBD, oppure un fitocomplesso ricco anche in terpeni e flavonoidi.
- la presenza di polisaccaridi e oli essenziali nel rizoma della Curcuma, così come di numerose altre piante, modula il microbiota intestinale, modificando l'attività della curcumina, di per sé scarsamente assorbibile, ma attiva dal punto di vista clinico.

- i flavonoidi presenti nei frutti del Finocchio o nelle foglie del Basilico impediscono l'attivazione dell'estragolo che, teoricamente, da solo potrebbe presentare alcuni rischi di genotossicità.

### *La complessità del prodotto*

Per comprendere un determinato evento avverso, un'interazione farmacologica o una reazione allergica, deve essere valutato anche il/i prodotto/i assunto/i dal paziente, non essendo sufficiente limitarsi all'esame della pianta o delle piante presenti nel prodotto stesso.

- Alimenti: cibo
- Preparazioni domestiche: tisane, decotti, centrifugati, succhi ecc.
- Prodotti erboristici: preparati di erboristeria per tisane ecc.
- Integratori: prodotti salutistici di libera vendita
- Specialità medicinali: produzione industrie farmaceutiche
- Medicinali galenici: preparati in farmacia (officinali, magistrali)
- Omeopatici: talvolta contengono estratti fitoterapici

Deve innanzitutto essere valutata la complessità o meno della composizione e la rispondenza a quanto riportato in etichetta, non sempre corretta o adeguata. Ogni tipologia di prodotto ovviamente risponde ai requisiti di qualità e sicurezza richiesti per quel prodotto, che naturalmente sono diversi tra alimenti e medicinali.

Questo è il motivo per cui quando si segnala un prodotto sospettato di essere responsabile di una reazione avversa, è necessario riferire anche la tipologia del prodotto. Una preparazione domestica, per esempio un decotto eseguito con erbe spontanee, presenta di per sé margini di sicurezza ridotti rispetto a un medicinale. Nel caso in cui si dovesse segnalare un prodotto finito del mercato, è sempre molto utile descrivere nella segnalazione i dettagli riportati in etichetta, compresa l'azienda produttrice, e semmai conservare il prodotto qualora fosse necessario sottoporlo a esami specifici.

Altra considerazione da fare è quella relativa alla complessità e appropriatezza del prodotto. Sul mercato, si vedono anche prodotti che contengono oltre 50-60 erbe! È ovvio che, con l'aumentare delle piante, aumentano anche i rischi di eventi avversi e interazioni, imprevedibili in questi casi.

Con l'aumentare del numero delle piante, anche se la quantità dei singoli costituenti presenti in un prodotto diminuisce, riducendo pertanto la potenziale efficacia di quel prodotto, il rischio di reazioni allergiche o interazioni è al contrario aumentato. L'associazione di piante diverse può modificare la biodisponibilità di alcuni componenti. Per esempio l'associazione di radice di Liquirizia e droghe antrachinoniche amplifica l'estrazione degli antrachinoni stessi. Inoltre, una sola pianta è già un insieme complesso di sostanze e, non a caso, spesso si usa anche il termine di "fitocomplesso".

Si parla di incompatibilità quando, per motivi fisici o chimici, due sostanze prima dell'assorbimento subiscono alterazioni del colore e della solubilità con intorbidamento, flocculazione o fenomeni di precipitazioni (per es. quando si mischiano estratti ottenuti con solventi diversi). Può modificare la biodisponibilità farmaceutica anche la presenza di additivi, stabilizzanti, agglutinanti, maltodestrine, lubrificanti, solventi, sali di ferro e tannini, nonché l'uso di contenitori in plastica, l'esposizione alla luce, a temperature, pH e agenti esterni.

Tutte le materie prime utilizzate in questi prodotti rispondono ai controlli qualitativi previsti dalle normative per le varie tipologie di prodotto, ma quando si è di fronte a una reazione avversa, anche solo sospetta, in base soprattutto al tipo di problematica clinica, si devono escludere sofisticazioni, adulterazioni con farmaci di sintesi, contaminazioni microbiche, presenza di micotossine, alcaloidi pirrolizidinici, metalli pesanti, fitofarmaci, solventi, radioattività ecc.

Per esempio, nella fermentazione del riso rosso con funghi (*Monascus ruber* ecc.) si producono statine, responsabili dell'attività ipocolesterolemizzante, ma si possono produrre anche micotossine come la citrinina, per la quale solo di recente sono stati imposti limiti molto stretti da non superare (100 µg/kg) negli integratori alimentari.

### *La complessità del paziente*

Il metabolismo fisiologico (e quello patologico) di una sostanza può dipendere anche da molti fattori individuali, quali etnia, età, sesso, peso corporeo, massa grassa, gravidanza, stress, fumo, funzione renale, funzione epatica, malattie in atto o pregresse, interventi chirurgici (gastroresezione), allergie o intolleranze alimentari. Nel tempo ha assunto sempre maggiore importanza lo studio delle caratteristiche genetiche del paziente, sia per quanto concerne il metabolismo dei farmaci sia per la valutazione delle reazioni avverse.

Alcuni pazienti presentano difetti enzimatici o recettoriali per i quali si altera la sensibilità individuale a certe sostanze alimentari o farmacologiche, naturali o di sintesi che siano. Al grande matematico Pitagora forse si può ricondurre il primo esempio di farmacogenetica. Oggi sappiamo il motivo per cui ad alcuni soggetti, Pitagora compreso, l'assunzione di fave come alimento comporta una grave crisi emolitica, dovuta a una deficienza geneticamente determinata dell'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato-deidrogenasi); al contrario, nella stragrande maggioranza della popolazione, le fave non provocano alcuna reazione avversa.

Nello stesso modo, per il metabolismo di farmaci ed erbe è presente una sensibilità individuale molto spesso sostenuta da polimorfismi genetici, che possono modificare la risposta per differenti espressioni dei recettori sui quali agisce il farmaco o la sostanza vegetale, oppure a livello degli enzimi che lo metabolizzano, oppure ancora a livello delle proteine di efflusso. La conseguenza di tutto questo è pertanto una risposta individuale alla terapia farmacologica.

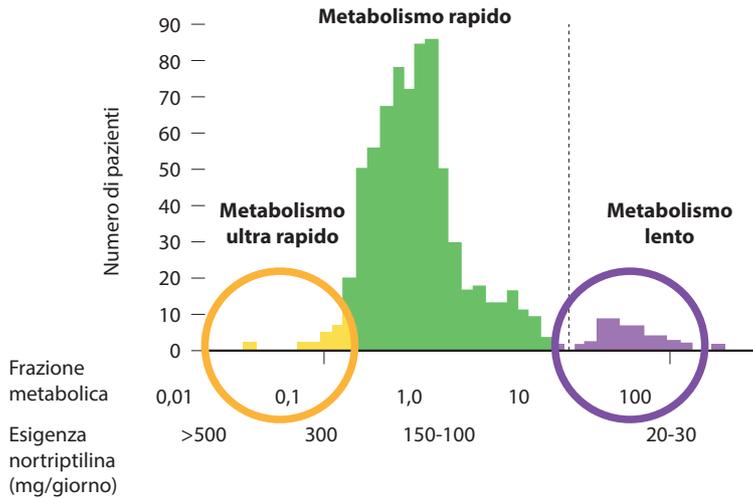
Ecco perché negli ultimi anni si sono sviluppate due nuove branche della farmacologia applicata ai pazienti:

- la farmacogenetica, intesa come lo studio dei polimorfismi genetici che possono causare risposte variabili e inattese a farmaci, sia dipendenti da parametri farmacodinamici che farmacocinetici;
- la farmacogenomica, cioè la ricerca e l'identificazione a partire dal genoma di nuovi bersagli terapeutici e/o l'ottimizzazione nella scelta e nella dose del farmaco per ogni individuo sulla base di modificazioni genetiche.

### Esempio

Negli enzimi che metabolizzano i farmaci sono stati scoperti diversi polimorfismi più come varianti fenotipiche che genotipiche. Oggi è noto che un numero elevato di farmaci (15-25% di quelli in uso) è substrato del CYP2D6, di cui è stata dimostrata una differente distribuzione etnica a livello dei fenotipi (Fig. 3): metabolizzatore lento è il 5-10% degli europei e < 1% degli orientali; metabolizzatore ultrarapido è il 20% degli etiopi e l'1% degli scandinavi.

Le conseguenze fenotipiche del deficit di CYP2D6 comprendono un aumento del rischio di tossicità degli antidepressivi e antipsicotici substrato dell'enzima, la mancata attività analgesica della codeina e del tamoxifene. Al contrario, il fenotipo ultraveloce è associato a una clearance estremamente rapida, con assenza di efficacia degli antidepressivi.



**Figura 3** Il grafico dimostra l'ampia variabilità individuale dell'esigenza di nortriptilina in pazienti con differenti fenotipi del CYP2D6 (Meyer, 2000).

Altri fattori che possono modificare la risposta ai farmaci e quindi devono esser tenuti in considerazione anche dal medico che prescrive, sono l'età e il sesso. Come vi sono differenze di incidenza di certe malattie tra i due sessi, così pure vi sono risposte diversificate anche ad alcuni farmaci. Per esempio, i maschi presentano una maggiore attività del CYP2D6.

### *I pazienti più a rischio di interazioni farmacologiche*

La risposta avversa a un farmaco (*Adverse Drug Response*, ADR), o a una sostanza di origine naturale, è un effetto indesiderato in reazione al dosaggio standard, che rende necessaria la riduzione del farmaco sospetto, richiedendo anche un trattamento specifico.

Per quanto l'incidenza reale delle ADR sia difficile da quantificare perché non riconosciute o non segnalate, si stima che corrisponda a circa il 20% dei pazienti ambulatoriali e 2-7 % dei ricoverati, con un impatto finanziario superiore a 10 miliardi di dollari annui. L'incidenza delle ADR aumenta esponenzialmente con più di quattro farmaci, ed è stimato che esse rappresentino la terza causa di morte nei pazienti ospedalizzati. Il rischio di interazioni aumenta con l'uso di farmaci a basso indice terapeutico. È possibile che l'incidenza aumenti in seguito al sempre maggior ricorso a prodotti da banco, medicinali, integratori o erbe, soprattutto se incontrollato.

I pazienti più a rischio sono:

- Anziani
- Pazienti con comorbidità
  - Cardiovascolari
  - Diabetici
  - Oncologici
  - Trapiantati
- Pre-post interventi chirurgici con anestesia generale
- Pazienti in condizioni critiche
- Pazienti che si rivolgono all'automedicazione non controllata

## Il metabolismo dei farmaci

Particolarmente complesso è il metabolismo delle sostanze assunte sia con funzioni farmacologiche che salutistiche che nutrizionali, comunque segue dei principi e delle vie comuni, anche se molto variabili, sulle quali possono influire numerosi fattori farmaceutici, biologici, patologici e genetici, nonché correlati alla tipologia di sostanza (per es. liposolubile o idrosolubile), che si stanno rivelando di sempre maggiore importanza.

La complessità del metabolismo fisiologico si amplifica quando si è in presenza di patologie d'organo o sistemiche, e con più sostanze assunte contemporaneamente, come quelle tipiche dell'alimentazione, di cui numerose strutturalmente complesse (dall'acqua fino alle fibre indigeribili), o si seguono terapie farmacologiche, siano esse naturali o di sintesi. Anzi, i prodotti naturali sono certamente più complessi di quelli di sintesi. Chi volesse approfondire queste tematiche, peraltro affascinanti, potrà consultare qualunque testo di farmacologia.

### *L'assorbimento*

L'assorbimento di una sostanza farmacologica dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza, dal peso molecolare e dalle dimensioni della molecola stessa, dalla forma farmaceutica, dal grado di disaggregabilità e dalla velocità di dissoluzione della sostanza, dalla via di somministrazione, ma anche dal pH e dall'integrità dell'organo di assorbimento. Per esempio, malattie o resezioni chirurgiche del tubo digerente possono drasticamente ridurre l'assorbimento di molti farmaci o nutrienti, elemento questo che si può facilmente bypassare utilizzando la via di somministrazione parenterale (im o ev) o sublinguale o rettale (Fig. 4). La primissima fase del processo è strettamente legata alle caratteristiche fisico-chimiche del prodotto utilizzato, costituendo la cosiddetta fase farmaceutica del metabolismo del farmaco.

La soluzione alcolica di un preparato vegetale o di sintesi ne facilita l'assorbimento a livello del primo tratto dell'apparato digerente, al contrario di quanto accade con una capsula gastroresistente, oppure a rilascio preordinato (per es. nel colon). Molte sostanze naturali presentano di per sé difficoltà di assorbimento e necessitano pertanto di "trucchi" farmaceutici per migliorarlo, come avvolgere la sostanza o le sostanze in una sorta di capsula liposolubile, o associarla a "facilitatori" o trasportatori veri e propri ("carrier"), quali la lecitina, la piperina, la capsaicina, la caffeina o la silimarina (da scegliere ovviamente in base all'effetto e alla sostanza in oggetto), per cui anche la velocità di assorbimento e distribuzione sarà diversa. Un esempio di membrana molto selettiva è rappresentato dalla barriera ematoencefalica che limita la distribuzione di molti farmaci nel Sistema Nervoso Centrale.

La membrana cellulare è costituita da fosfolipidi assemblati in un doppio strato con le parti lipidiche rivolte verso l'interno e i gruppi idrofili polari verso l'esterno della membrana. Altra componente strutturale e funzionale importante per la membrana è quella proteica: numerose tipologie di proteine si trovano distribuite sul lato esterno o interno della membrana oppure nel suo spessore centrale, ed esplicano funzioni di recettori, di enzimi, di carrier, di canali e pompe selettive per ioni e vari tipi di molecole. È importante ricordare che le funzioni recettoriali possono essere modificate anche da variazioni del pH o della concentrazione salina dei liquidi extracellulari e non come si pensava un tempo dalla sola presenza o meno di molecole ad attività agonista o antagonista diretta.

La scelta della via di somministrazione sarà effettuata conoscendo non solo le caratteristiche della sostanza ma anche i vantaggi e i limiti di ciascuna via (Tab. 2).

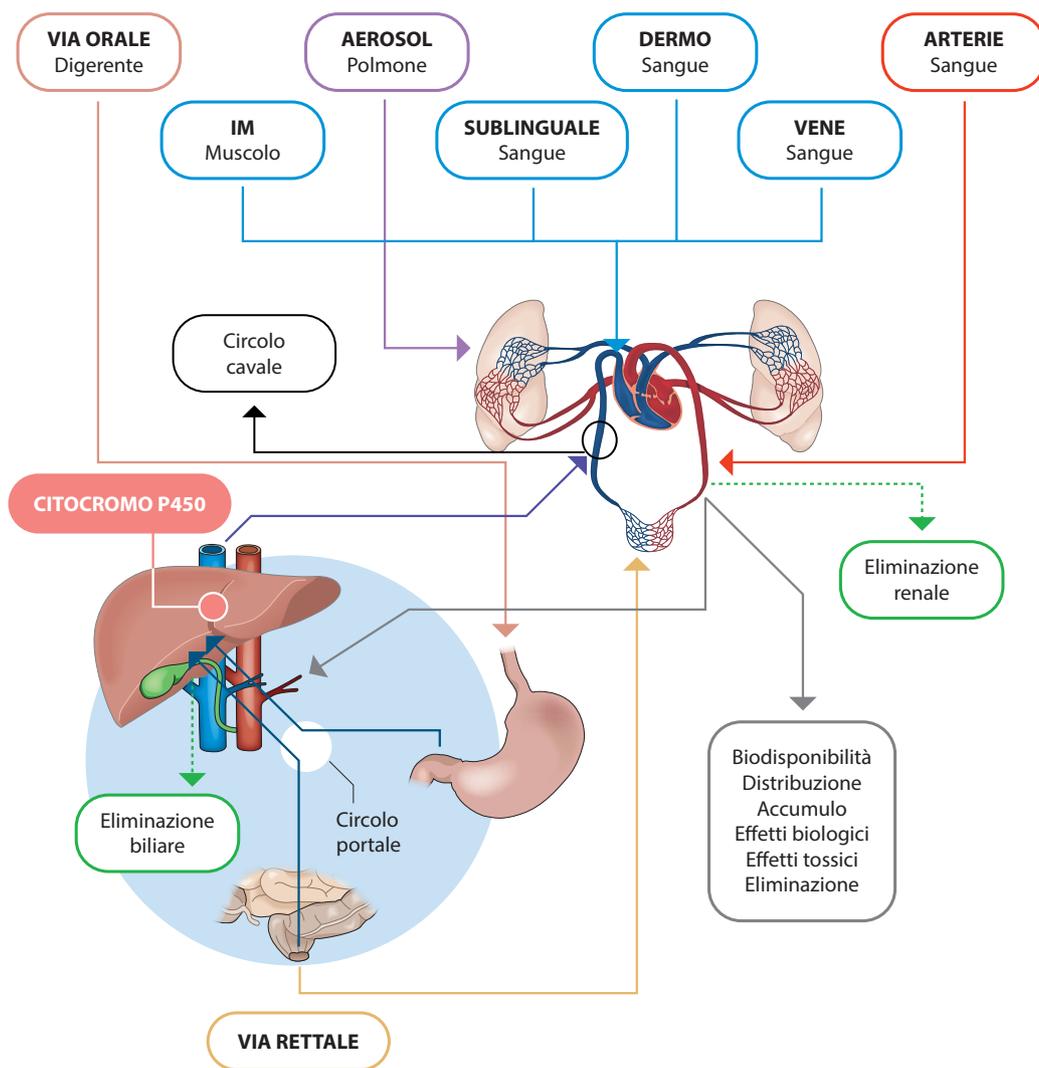


Figura 4 Le principali vie di assorbimento di un farmaco.

**Tabella 2** Vantaggi e limiti delle singole vie di somministrazione di un farmaco.

Via	Vantaggi	Limiti
Orale	Semplice, sicura, economica	Latenza d'azione, scarso assorbimento, passaggio epatico con elevata biotrasformazione Alterato in caso di diarrea, resezioni intestinali Disturbi gastrici
Sublinguale	Trascurabile primo passaggio epatico	Possibili somministrazioni di limitate quantità
Rettale	Rapida comparsa degli effetti Ridotto il primo passaggio epatico rispetto alla via orale	Latenza d'azione, scarso assorbimento
Endovenosa	Raggiungimento dell'effetto quasi istantaneo, in base alla modalità in bolo, o infusione lenta	Maggiori rischi di eventi avversi Più rapido smaltimento della dose somministrata
Intramuscolare	Rapido assorbimento Possibilità di forme retard	Da evitare sostanze che favorirebbero ematomi
Sottocutanea	Assorbimento lento, utile per sostanze che devono agire per lunghi periodi (per es. insulina)	Da evitare quando necessaria rapida efficacia
Intratecale	Anestetici, chemioterapici, antibiotici o altre sostanze che non passano la barriera ematoencefalica	Riservata a farmaci per azioni specifiche a carico del SNC
Inalatoria	Terapie locali (broncodilatatori), ampia superficie di assorbimento Cannabis, anestetici	Limitata a pochi farmaci
Nasale	Terapie locali o sistemiche per sostanze facilmente assorbibili (oppioidi)	Assorbimento irregolare
Topica	Ottima per trattamenti locali (pelle, sacco congiuntivale, vaginale, bocca, orecchio) Transdermica quando serve un assorbimento sistemico Nicotina, analgesici, nitroderivati	Possibili effetti sistemici di sostanza usata localmente (cortisonici, oli essenziali, oppioidi, podofilina, canfora, caffeina)

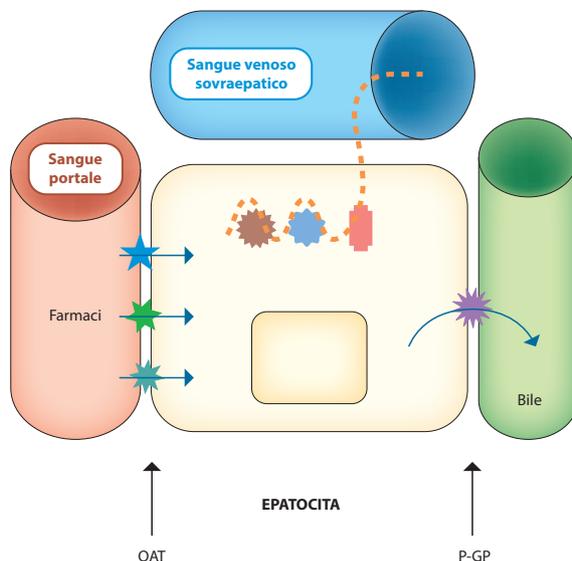
L'assorbimento cutaneo di un medicamento, naturale o di sintesi, varia molto in relazione alla sede di applicazione della sostanza (Tab. 3): dato pari a 1 il grado di assorbimento a livello dell'avambraccio, diventa ben 40 volte superiore a livello dello scroto.

**Tabella 3** Assorbimento cutaneo in relazione alla zona di applicazione.

Faccia anteriore dell'avambraccio	1
Pianta dei piedi	1/10
Cute regione mandibolare	10
Scroto	40

## Pompe di afflusso (OAT/OATP)

Molte sostanze vengono assorbite per processi di diffusione passiva, mentre in altri casi si servono di pompe di afflusso (Fig. 5), cioè di canali di entrata, che possono anche essere modulati da sostanze farmacologiche di sintesi o naturali. OAT (Organic Anion transporters) e OATP (Organic Anion-Transporting Polypeptides) sono famiglie di molecole di trasporto situate nelle membrane cellulari: trasportano i farmaci dal flusso sanguigno nelle cellule (afflusso) in modo che possano essere metabolizzati. OATP1A2, OATP2B1, OATP1B1 e OATP1B3 sono le più importanti isoforme di OATP. Per esempio, il Tè verde è una pianta che riduce in particolare l'attività del OATP1A2, con riduzione d'efficacia clinica del nadololo, farmaco ipotensivo (Tab. 4).



**Figura 5** Schema di attività delle pompe di afflusso e di efflusso.

**Tabella 4** Farmaci assorbiti attraverso OATP1A2.

<b>Ormoni</b>	Estrogeni, levotiroxina, triiodotironina, prostaglandina E2
<b>Betabloccanti</b>	Nadololo, acebutololo, atenololo, labetalolo, sotalolo
<b>Statine</b>	Rovuvastatina, pitavastatina
<b>Antivirali</b>	Darunavir, saquinavir
<b>Antibiotici</b>	Ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina
<b>Oncologici</b>	Imatinib, metotressato

### Pompe di efflusso (P-glicoproteina, P-gp)

La P-glicoproteina (glicoproteina di permeabilità), prodotta dal gene MDR1 (Multidrug Resistance Protein 1), è forse il più importante membro di una grande famiglia di trasportatori chiamata ABC (MDR1, BCRP, MRP2 ecc.), presenti in numerosi tessuti e dotati di specificità di substrato. La P-gp fu identificata inizialmente in cellule tumorali resistenti a chemioterapici. Si trova nella membrana cellulare di vari tessuti e trasporta farmaci e sostanze esogene o tossiche fuori dalla cellula in modo che possano essere eliminate dall'organismo. Rappresenta un vero e proprio sistema difensivo della cellula nei confronti di sostanze estranee. È chiamata per questo anche "pompa di efflusso" (Fig. 5), ed è localizzata a livello dell'intestino, del fegato, della barriera ematoencefalica, della placenta, del rene ecc. Tra i farmaci che costituiscono il substrato di azione di questa particolare proteina ci sono le statine, molti chemioterapici antineoplastici, ma anche antistaminici, antibiotici, antiaritmici, calcioantagonisti, immunosoppressori e antivirali. L'attività di questa proteina può aumentare o ridursi per effetto di varie sostanze, sia naturali che di sintesi: l'aumento di attività della P-gp a livello intestinale riduce l'assorbimento di una sostanza e a livello renale ne facilita l'escrezione con l'effetto finale di una riduzione di efficacia, mentre al contrario la sua inibizione, o il blocco funzionale, comporta un accumulo della sostanza e il conseguente aumento di efficacia. Tra le varie piante si sa per esempio che l'iperico si comporta anche come induttore della P-gp, con conseguente aumento dell'espulsione dei farmaci substrato della P-gp eventualmente presenti, al contrario del Pompelmo, che si comporta come un inibitore della pompa di efflusso.

### *La distribuzione*

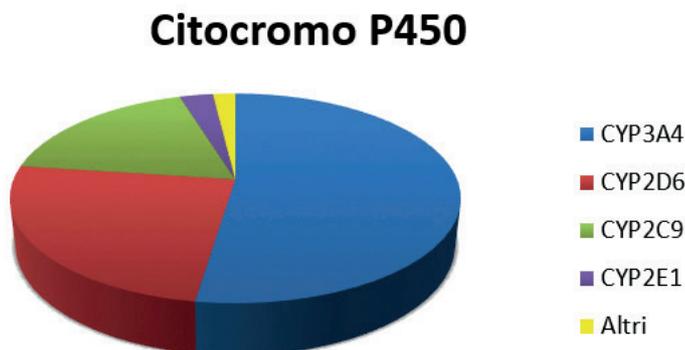
La fase successiva riguarda la distribuzione del farmaco nel liquido plasmatico e successivamente nei liquidi interstiziali, fino a raggiungere gli organi e le cellule bersaglio attraverso la rete capillare. I primi a essere raggiunti saranno evidentemente gli organi ad alta perfusione come il cuore, il fegato, i polmoni, il cervello e i reni. Molto variabile da sostanza a sostanza è il volume di distribuzione, cioè la quota di farmaco che si distribuisce omogeneamente nei tessuti, da frazioni di litro a decine di litri per kg. La velocità di distribuzione di un farmaco dipende anche dall'affinità di legame con le proteine plasmatiche che lo trasportano nel sangue, con differenze enormi tra un farmaco e l'altro: per esempio, la frazione libera, cioè non legata alle proteine, del warfarin e dell'acido salicilico è pari all'1%, e anche una piccola variazione può per questo determinare ampie variazioni di attività, mentre la frazione libera della gentamicina sale al 97%. Molti farmaci possono competere fra loro scambiandosi di posto reciprocamente dai siti di legame, con possibili modifiche dei rispettivi effetti biologici.

### *La biotrasformazione*

La terza fase del passaggio di un farmaco nell'organismo è caratterizzata dai fenomeni di biotrasformazione. Talvolta questi processi servono per rendere "attivo" un farmaco dopo che è penetrato nell'organismo, come nel caso di numerose sostanze di origine vegetale quali, per esempio, i glucosidi e gli eterosidi, che per questo vengono anche definiti profarmaci. In altri casi possono produrre metaboliti più attivi o più tossici del farmaco stesso, ma spesso si tratta, tuttavia, di reazioni chimiche utilizzate dall'organismo per eliminare il farmaco dall'organismo o annullarne gli effetti. Molti farmaci lipofili, per esempio, devono essere resi idrofili per poter essere escreti dal rene attraverso le urine.

Molti di questi processi metabolici avvengono soprattutto nel fegato, ma anche nei reni e nei polmoni, nell'apparato digerente e nel plasma. I principali enzimi implicati appartengono al sistema del citocromo P450: sono oltre 50 gli isoenzimi che appartengono a questo sistema, identificati ognuno da una sigla con il prefisso comune (CYP) seguita da un suffisso specifico composta da un numero, una lettera e un secondo numero.

I più comuni sono rappresentati in Figura 6.



**Figura 6** Il grafico mostra l'importanza relativa delle varie isoforme del citocromo P450 nel metabolismo dei farmaci.

Gli enzimi della biotrasformazione dei farmaci (così come delle sostanze tossiche) sono geneticamente determinati e catalizzano diverse reazioni, storicamente suddivise in:

- a. *Reazioni di fase 1* (ossidazione, riduzione, idrossilazione, deaminazione, dealchilazione), con introduzione di gruppi funzionali e conseguente inattivazione o attivazione di un farmaco. In queste reazioni sono implicati gli enzimi della grande famiglia del citocromo P450 (CYP), ma anche idrolasi e monossigenasi flaviniche (FMO).
- b. *Reazioni di fase 2* (glucuronidazione, solfatazione, acetilazione, metilazione, coniugazione con glutazione), che catalizzano la coniugazione del farmaco con una seconda molecola che ne migliora la solubilità in acqua e l'eliminazione. In queste reazioni di coniugazione sono coinvolti gli enzimi UDP-glucuroniltrasferasi (UGT), sulfotrasferasi (SULT), glutazione 5-trasferasi (GST), N-acetiltrasferasi (NAT), metiltrasferasi (MT).

Gli enzimi sono localizzati sulle membrane microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio, suddivisi in famiglie e sottofamiglie e identificati da sigle specifiche. La maggiore o minore attività di questi sistemi enzimatici regola, di conseguenza, la permanenza nel sangue del farmaco: più sono attivi, più rapidamente si esaurisce l'effetto, e viceversa.

Si chiamano induttori enzimatici tutte quelle sostanze, naturali o di sintesi, che aumentano la sintesi e l'attività degli enzimi del citocromo P450, responsabili quindi della riduzione di efficacia di un farmaco. Si chiamano invece inibitori enzimatici le sostanze che, viceversa, riducono l'attività del citocromo P450, con il conseguente effetto di prolungamento della durata di azione e della relativa tossicità del farmaco o dei farmaci metabolizzati da quel sistema enzimatico. Analogamente, un'alterazione delle funzioni del fegato, come si verifica in molte malattie acute o croniche di quest'organo, può comportare anche brusche variazioni dell'attività di molti farmaci.

### *L'eliminazione*

L'ultima tappa del percorso di un farmaco nell'organismo è chiamata eliminazione. Questo processo avviene nella maggior parte dei casi a livello renale ed epatico, anche se una minima percentuale di sostanze può essere escreta attraverso i polmoni, la cute e la saliva. Si deve considerare, tuttavia, che la lipofilia di una molecola, se prima era un fattore che favoriva il suo assorbimento, diventa ora un ostacolo alla sua escrezione. A livello del glomerulo renale, l'escrezione di un farmaco può avvenire mediante un processo di filtrazione passiva,

influenzata dalla quota di farmaco non legato alle proteine plasmatiche. Altrimenti l'escrezione può avvenire a livello del tubulo renale, dove, invece, il processo diventa attivo, cioè mediato da un carrier, per esempio la già citata P-glicoproteina, e dove addirittura si possono avere anche fenomeni di riassorbimento. Questo scambio bidirezionale dipende invece dal pH e dalla funzionalità dei carrier.

Il sistema epatobiliare partecipa direttamente al processo di escrezione di un farmaco, in quanto molti farmaci vengono escreti con la bile nell'intestino: a questo livello una parte viene espulsa con le feci, un'altra parte, invece, può essere riassorbita attraverso il circolo enteroepatico per poi essere di nuovo riutilizzata ed eliminata per via renale.

Il processo di eliminazione di un farmaco segue tuttavia una curva di tipo esponenziale: si definisce emivita il tempo necessario perché sia eliminata la metà del farmaco presente nell'organismo, mentre il tempo di eliminazione totale può essere anche molto più lungo del doppio dell'emivita. L'emivita di un farmaco, chiamata anche tempo di dimezzamento, è tuttavia molto importante per stabilire la corretta posologia di un farmaco e le modalità di somministrazione.

Nella somministrazione per via parenterale, sublinguale e cutanea viene saltato il tubo digerente, compreso il filtro epatico, in quanto i farmaci arrivano direttamente al circolo sistemico attraverso il sistema della vena cava superiore o della vena cava inferiore.

Con il termine *farmacodinamica* s'intendono l'attività e gli effetti di un farmaco sulle varie strutture biologiche "bersaglio". Generalmente si tratta di macromolecole proteiche direttamente responsabili dell'effetto biologico (proteine strutturali, carrier, recettori ormonali, enzimi ecc.) che si comportano come recettori per il farmaco stesso o, comunque, per tutte le sostanze dotate di attività farmacologica. Nel sito di azione la sostanza farmacologica può comportarsi come agonista, cioè capace di attivare o stimolare una certa funzione biologica, oppure al contrario antagonista, cioè capace d'impedire lo stimolo fisiologico o patologico e, quindi, di ridurre la funzione biologica stessa. Il legame del farmaco con il suo recettore può essere più o meno stabile e, quindi, anche più o meno influenzabile da altri farmaci dotati di maggiore affinità. Anche a questo livello avvengono molte interazioni farmacologiche.

### Tipologie di interazioni

Interazione è qualsiasi alterazione dell'effetto di un farmaco, causata dalla somministrazione di un altro farmaco o di un'altra sostanza, naturale o di sintesi, assunta a scopo alimentare, salutistico, curativo o preventivo. Per incompatibilità, invece, s'intende una reazione chimica o fisica tra due sostanze chimiche (farmaci e non), che vengono associate in un'unica soluzione o forma farmaceutica con conseguenti fenomeni di precipitazione, flocculazione ecc. prima ancora di essere introdotte nell'organismo o nella cosiddetta "fase farmaceutica dell'assorbimento".

In relazione a diversi parametri, sono presenti diversi tipi di classificazione delle interazioni: in base al risultato ottenuto, al sito d'azione delle sostanze, al meccanismo d'azione e anche alla teorica o dimostrata interazione. In base all'effetto biologico prodotto si parla di:

- interazioni positive (chiamate anche sinergie)
- interazioni negative (o interferenze)

La pianta medicinale e i suoi preparati contengono tuttavia sostanze chimiche differenti tra loro, con effetti biologici diversi, talora antagonisti. I vari fitocomplessi che si possono ottenere a partire da essa presentano spesso proprietà farmacologiche diverse da quelle delle singole molecole isolate dalla pianta. Tutto questo è vero anche per quanto concerne il rischio di interazioni farmacologiche.

Si parla di interazioni farmacocinetiche per quelle interazioni che sono capaci di modificare la presenza del farmaco in tutto il suo percorso dall'assorbimento all'eliminazione; avvengono a livello di uno dei seguenti processi:

- assorbimento
- distribuzione
- biotrasformazione
- eliminazione

Si parla invece di interazioni farmacodinamiche riferendosi a quelle interazioni che avvengono a livello recettoriale, o comunque a livello del sito di azione del farmaco stesso.

### *Interazioni farmacocinetiche*

#### Interferenze a livello di assorbimento

L'assorbimento di farmaci per via endovenosa non può essere modificato in quanto l'immissione in circolo del farmaco è diretta e immediata, mentre per via intramuscolare o per via orale può essere modificato mediante l'uso concomitante di particolari eccipienti per rilascio prolungato. La via sublinguale e la via rettale consentono per alcune sostanze un più rapido assorbimento del farmaco rispetto alla via orale, perché viene bypassato il filtro epatico.

L'assorbimento di un farmaco per via orale invece può essere facilmente modificato in base a molte variabili (Tab. 5):

- eccipienti che modificano il tempo di disgregazione di una compressa;
- variazioni del pH gastrico (antiacidi vegetali o di sintesi) modificano la solubilità e l'assorbimento di alcuni farmaci (per es. i chinolonici o le tetracicline);
- la presenza o assenza stessa di cibo nello stomaco può essere importante per l'assorbimento di alcuni farmaci;
- associazioni tra più farmaci possono annullare il loro effetto (per es. bifosfonati e calcio) o al contrario migliorarne l'assorbimento (acido ascorbico e ferro);
- il legame con sostanze chelanti, come certe resine di sintesi (colestiramina) o di origine vegetale (guggul) o fibre, possono ridurre l'assorbimento di farmaci;
- alcuni flavonoidi e procianidine favoriscono l'assorbimento dei farmaci;
- al contrario i tannini possono ridurre l'assorbimento di farmaci per la precipitazione delle proteine di membrana;
- alcune sostanze agiscono inducendo o inibendo la sintesi di proteine carrier indispensabili per l'assorbimento di farmaci;
- una riduzione del tempo di transito gastrointestinale può modificare l'assorbimento di un farmaco, per esempio:
  - antispastici, anticolinergici, analgesici oppioidi e antidepressivi rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'assorbimento intestinale di alcuni farmaci come antiaritmici e barbiturici;
  - procinetici come metoclopramide accelerano lo svuotamento gastrico e aumentano la velocità di assorbimento intestinale di benzodiazepine, teofillina, paracetamolo, anticoagulanti orali e morfina;
- sostanze vegetali come i fitosteroli possono ridurre l'assorbimento di colesterolo esogeno, alimentare per inibizione competitiva a livello recettoriale;
- l'assorbimento dell'amoxicillina può essere ridotto per l'assunzione contemporanea di un calcioantagonista come la nifedipina per blocco del carrier di assorbimento;
- l'assunzione di antibiotici, per alterazioni della flora batterica intestinale, può invece ridurre l'assorbimento degli estrogeni somministrati a scopo contraccettivo, così come dei fitoestrogeni utilizzati nella terapia naturale dei disturbi della menopausa;
- tutti i farmaci o le sostanze vegetali che interferiscono sull'attività della P-glicoproteina (Tab. 6) modificano l'assorbimento e/o l'escrezione dei farmaci substrato della P-gp, alterandone quindi la farmacocinetica.

Alcune piante medicinali e alcuni farmaci in realtà presentano una sinergica capacità d'indurre la P-gp e al tempo stesso l'attività del citocromo P450, quindi insieme costituiscono un vero e proprio sistema difensivo contro la penetrazione di molti farmaci nell'organismo.

**Tabella 5** Sostanze che possono modificare l'assorbimento dei farmaci.

Riducono l'assorbimento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Guggul</li> <li>• Caolino</li> <li>• Fibre, tannini, carbone</li> <li>• Antibiotici</li> <li>• Lassativi antrachinonici</li> <li>• Induttori P- glicoproteina</li> </ul>
Aumentano l'assorbimento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flavonoidi</li> <li>• Procianidine</li> <li>• Vitamina C (ferro)</li> <li>• Oli vegetali (vit. liposolubili)</li> <li>• Procinetici</li> <li>• Inibitori della P- glicoproteina</li> </ul>

**Tabella 6** Sostanze che modificano l'attività della P-gp (P-glicoproteina).

Aumentano l'attività della P-gp	Riducono l'attività della P-gp
Iperico Aglio Piperina Progesterone Desametasone Prazosina Vinblastina Paracetamolo	Pompelmo Flavonoidi Furanocumarine Silimarina EGCG (Tè verde) Terpeni Amitriptilina Diltiazem Ciclosporina Lovastatina Eritromicina

Per esempio, la biodisponibilità orale della digossina aumenta a causa del blocco delle pompe da efflusso a livello dell'epitelio intestinale, eseguito dai terpeni presenti negli oli essenziali di numerose piante medicinali (Melissa, Abete, Pino...), quali il citronellale, l'acido abietico, l'epinene, ma anche l'acido glicirretico. Tra i flavonoidi maggiormente implicati nell'inibizione delle pompe di efflusso vi sono: la naringenina, la baicaleina, il kaempferolo, la quercetina. La differente potenza inibente è legata alla maggiore o minore idrosolubilità dei flavonoidi ed è stato anche notato che i flavonoidi possono ridurre l'attività della P-gp per inibizione della sua regolazione genica.

### Interazioni nella fase della distribuzione

Altre interazioni farmacologiche possono invece avvenire a livello della distribuzione di un farmaco, in particolare mediante l'inibizione del legame con le proteine plasmatiche. Questi processi potranno essere clinicamente importanti soprattutto per i farmaci dotati di un basso volume di distribuzione e alto legame proteico, con conseguente modesta frazione libera del farmaco, l'unica a essere metabolizzata e quindi attiva. Ogni sostanza ha una propria affinità per le proteine di trasporto. Un farmaco ad alta affinità per le proteine plasmatiche può dislocare un farmaco già legato a minor affinità, aumentandone bruscamente la frazione libera, cioè attiva. Le conseguenze cliniche di questo fenomeno si possono verificare nel caso in cui il farmaco dislocato abbia un basso volume di distribuzione. Un esempio tipico è dato dal warfarin dislocato da antidiabetici orali. Il problema si pone in particolare per i farmaci la cui quota libera è molto bassa e anche una piccola variazione risulta in realtà biologicamente molto significativa.

### Interazioni nella fase di biotrasformazione

Le interazioni che avvengono a livello dei processi di biotrasformazione riguardano soprattutto quelli che concernono il citocromo P450 e le sue isoforme.

Le sostanze che stimolano la sintesi e le attività dei vari enzimi del citocromo P450 (CYP) si chiamano induttori enzimatici. Questi attivano i processi di biotrasformazione, con una conseguente riduzione di efficacia del farmaco metabolizzato da quell'enzima; i loro effetti si possono notare dopo un periodo di esposizione più o meno lungo, da alcuni giorni ad alcune settimane, e si mantengono anche dopo l'esposizione per un simile periodo.

Si comportano come induttori enzimatici:

- alimenti: vino rosso, broccoli, cavolo, etanolo
- fitoterapici: Iperico, Salvia miltiorrhiza, Ginseng, Vite, Ginkgo biloba
- farmaci: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, primidone, rifabutina, rifampicina
- droghe: fumo di sigaretta

La pianta medicinale inizialmente più studiata per quanto concerne le interazioni con i farmaci è certamente l'iperico. Sono stati identificati alcuni isoenzimi del citocromo P450 attivati da estratti di Iperico. Ognuno di questi isoenzimi, indicati con sigle (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4), è responsabile della biotrasformazione di molti farmaci e, pertanto, anche solo teoricamente, sono possibili molte interazioni tra farmaci di sintesi ed estratti di Iperico.

Clamorosa a questo proposito fu la pubblicazione di due casi di rigetto cardiaco (Ruschitzka et al., 2000) in soggetti in terapia con ciclosporina (Fig. 7): l'iperico assunto in contemporanea da questi pazienti, in forma di auto-medicazione, aveva provocato un rapido metabolismo della ciclosporina abbassando di oltre il 50% il suo livello ematico. Drammatici sono stati gli effetti clinici manifestatisi, fino al rigetto dell'organo trapiantato; fortunatamente l'esito non fu fatale.

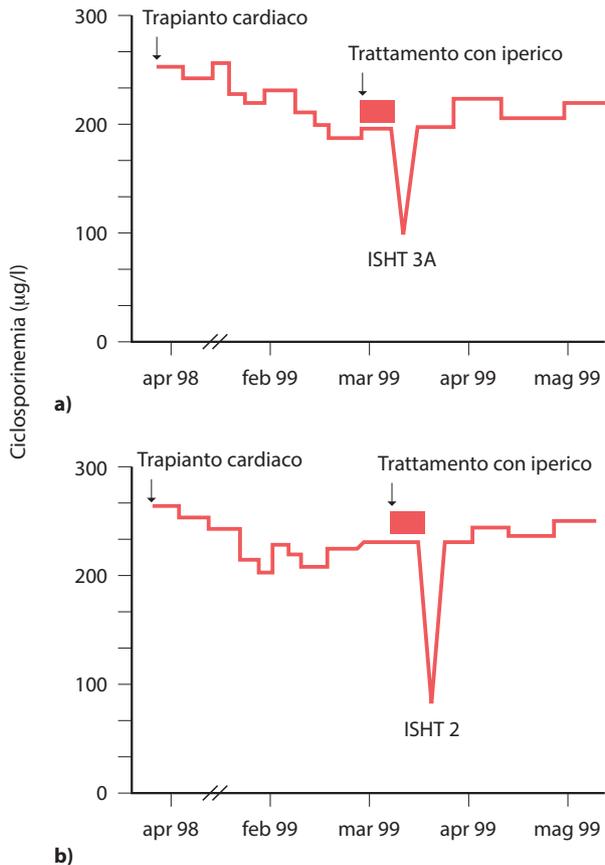
Nel caso invece dell'assunzione di contraccettivi estroprogestinici, i primi segni clinici di interazione da Iperico, così come del resto da altre sostanze (barbiturici, rifampicina ecc.), furono rappresentati dalla comparsa di sanguinamenti intermestruali, sempre dovuta alla riduzione dell'efficacia del farmaco.

Si chiamano inibitori enzimatici le sostanze che riducono l'attività dei vari tipi di citocromo P450 (CYP) con il conseguente effetto di prolungamento della durata di azione e della relativa tossicità del farmaco o dei farmaci metabolizzati da quel sistema enzimatico. A differenza del fenomeno dell'induzione, l'inibizione enzimatica avviene più raramente.

Si comportano come inibitori enzimatici le seguenti sostanze:

- alimenti: Pompelmo
- fitoterapici: flavonoidi presenti negli estratti di Arancio e Pompelmo, Menta, Aglio, Ginkgo, Echinacea, acido linoleico

- farmaci: cardiologici (amiodarone, diltazem, chinidina), antibiotici (azitromicina, eritromicina, isoniazide, ciprofloxacina), antidepressivi (fluoxetina, sertralina, paroxetina, I-MAO), antinfiammatori (indometacina, felibutazone, allopurinolo), antiulcera (cimetidina, omeprazolo, lansoprazolo), metronidazolo, androgeni, antiretrovirali
- droghe: cocaina



**Figura 7** Il grafico mostra la drammatica caduta del livello di ciclosporina nel sangue di due pazienti che stavano assumendo un estratto di Iperico (modificata da Ruschitzka, 2000).

Nella realtà, tuttavia, le cose sono ancora più complicate, perché ci possono essere sostanze che al tempo stesso si comportano come induttori di alcune isoforme del citocromo P450 e come inibitori nei confronti di altre.

Un esempio è il Pompelmo, il quale contiene vari tipi di sostanze (flavonoidi e cumarine) attive sul sistema degli enzimi microsomiali: sono inibitori della maggior parte delle isoforme del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1), ma talvolta si comportano da induttori di altre isoforme (CYP1A2, CYP2E1) anche in relazione alla dose assunta.

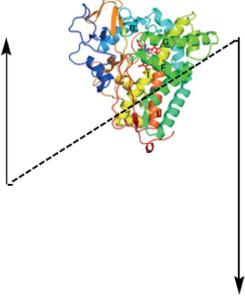
Altro esempio è dato dal cannabidiolo (CBD), uno dei più importanti cannabinoidi presenti a concentrazioni diverse in tutte le specie e varietà di Cannabis. Si comporta abitualmente

come inibitore enzimatico del CYP2C9 e del CYP2C19. L'inibizione del CYP2C19 aumenta la biodisponibilità del warfarin, substrato di questo isoenzima, aumentandone quindi l'attività anticoagulante. L'inibizione del CYP2C19 comporta invece la ridotta trasformazione del clopidogrel nel suo metabolita attivo, e quindi nel caso di associazione si può avere una riduzione dell'attività antiaggregante piastrinica.

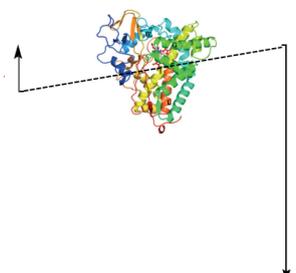
Un esempio singolare di interazione a livello dell'apparato urinario nei confronti dei glucosidi idrochinonici presenti nell'Uva ursina, che normalmente subiscono un'attivazione in ambiente alcalino, con liberazione del metabolita attivo dotato di proprietà disinfettanti urinarie. La somministrazione di acidificanti urinari, quali lo stesso acido ascorbico, concomitante alla terapia con estratti di Uva ursina o altre piante appartenenti alla famiglia delle Ericaceae, utilizzate a scopo disinfettante urinario, può in realtà inibire il processo di biotrasformazione e quindi rendere inefficace la terapia stessa.

Nelle pagine seguenti, sono riportate per i più comuni enzimi del citocromo P450 tutte le piante e i fitoterapici che si comportano come induttori o inibitori e i relativi farmaci substrato, il cui metabolismo può venir conseguentemente modificato (Tabb. 7-12). La maggior parte delle interazioni sono dimostrate in vitro, in alcuni casi confermate da prove di farmacocinetica che dimostrano modifiche della concentrazione ematica di uno o più farmaci, alle quali tuttavia non sempre conseguono effetti biologici di significato clinico. La parte successiva del testo prevede schede dedicate alle singole piante, dove le sinergie o interazioni tra erbe, farmaci e alimenti vengono distinte in relazione all'evidenza clinica delle stesse.

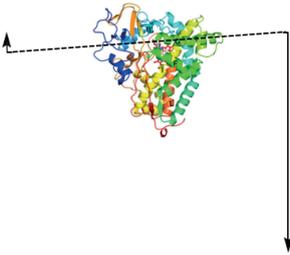
**Tabella 7** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP3A4.

Farmaci metabolizzati		
Aloperidolo	Alprazolam	Amlodipina
Aprepitant	Aripazolo	Astemizolo
Atorvastatina	Buspirone	Caffeina
Cerivastatina	Chinina	Ciclosporina
Claritromicina	Clorfeniramina	Crizotinib
Desametasone	Diazepam	Diltiazem
Eritromicina	Estradiolo	Felodipina
Finasteride	Finasteride	Idrocortisone
Imanitib	Indinavir	Irinotecan
Lercanidipina	Lovastatina	Metadone
Midazolam	Nelfinavir	Nifedipina
Nitrendipina	Olaparib	Paclitaxel
Progesterone	Propranololo	Risperidone
Ritonavir	Salmeterolo	Saquinavir
Sildenafil	Simvastatina	Sorafenib
Tacrolimus	Tamoxifene	Terfenadina
Testosterone	Trazodone	Triazolam
Verapamil	Vincristina	Zolpidem
Induttori enzimatici		Inibitori enzimatici
Iperico Zenzero Angelica sinensis Ginkgo Eucalipto Genisteina Salvia miltiorrhiza Artemisia annua Ginseng Rooibos Huperzia		Pompelmo Echinacea Arpagofito Boswellia Silimarina Cannabis Serenoa Uncaria Menta Andrographis Resveratrolo Diosgenina Carciofo Equiseto Timo Aloe Vischio Orthosiphon Camomilla Epimedio Nigella Tarassaco Citrus spp Agnocasto Curcuma Piperina Liquirizia Ginseng Berberina Rodiola Genisteina Uva ursina Aglio Garcinia Partenio Cimicifuga Phyllanthus Finocchio Valeriana Cannella Bacopa Centella Melograno Rosmarino Withania

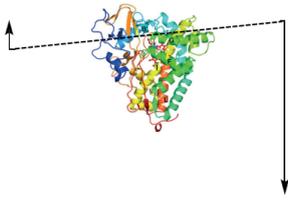
**Tabella 8** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP2D6.

Farmaci metabolizzati				
Aloperidolo	Amfetamina	Amitriptilina		
Carvedilolo	Clomipramina	Clorfeniramina		
Clorpromazina	Codeina	Desipramina		
Dexfenfluramina	Duloxetina	Fenacetina		
Fenformina	Fluoxetina	Fluoxamina		
Imipramina	Metoclopramide	Minaprina		
Nebivololo	Nortriptilina	Paroxetina		
Perfenazina	Prometazina	Propafenone		
Propranololo	Risperidone	Tamoxifene		
Timololo	Tramadolo	Venlafaxina		
Yohimbina				
Induttori enzimatici		Inibitori enzimatici		
Iperico Angelica sinensis		<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">                             Pompelmo                              Cocaina                              Kava                              Boswelvia                              Tea tree oil                              Cajeput                              Echinacea                              Berberina                              Serenoa                              Silimarina                              Valeriana                              Aloe                              Arpagofito                              Bacopa                         </td> <td style="width: 50%;">                             Camomilla                              Cannella                              Cavolo                              Centella                              Cimicifuga                              Citrus spp                              Garcinia                              Gynostemma                              Menta                              Nigella                              Reina                              Rosmarino                              Timo                         </td> </tr> </table>	Pompelmo Cocaina Kava Boswelvia Tea tree oil Cajeput Echinacea Berberina Serenoa Silimarina Valeriana Aloe Arpagofito Bacopa	Camomilla Cannella Cavolo Centella Cimicifuga Citrus spp Garcinia Gynostemma Menta Nigella Reina Rosmarino Timo
Pompelmo Cocaina Kava Boswelvia Tea tree oil Cajeput Echinacea Berberina Serenoa Silimarina Valeriana Aloe Arpagofito Bacopa	Camomilla Cannella Cavolo Centella Cimicifuga Citrus spp Garcinia Gynostemma Menta Nigella Reina Rosmarino Timo			

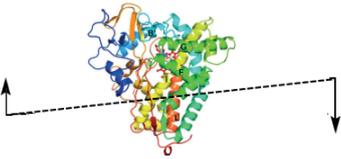
**Tabella 9** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP2C9.

Farmaci metabolizzati				
Amitriptilina	Celecoxib	Diclofenac		
Fenitoina	Fluoxetina	Fluvastatina		
Glibenclamide	Glimepiride	Glipizide		
Ibuprofene	Irbesartan	Lornoxicam		
Losartan	Meloxicam	Naproxene		
Nateglinide	Piroxicam	Rosiglitazone		
Sitagliptin	Suprofen	Tamoxifene		
Tolbutamide	Torasemide	Warfarin		
Induttori enzimatici		Inibitori enzimatici		
Iperico Gymnema		<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">                             Pompelmo Melograno Camomilla Resveratrolo Rodiola Curcuma Monascus Andrographis Berberina Bromelina Centella Garcinia Magnolia Silimarina                         </td> <td style="width: 50%;">                             Cannabis Boswellia Eucalipto Liquirizia Cranberry Serenoa Aglia Arpagofito Bacopa Cannabis Eleuterococco Luppolo Noni                         </td> </tr> </table>	Pompelmo Melograno Camomilla Resveratrolo Rodiola Curcuma Monascus Andrographis Berberina Bromelina Centella Garcinia Magnolia Silimarina	Cannabis Boswellia Eucalipto Liquirizia Cranberry Serenoa Aglia Arpagofito Bacopa Cannabis Eleuterococco Luppolo Noni
Pompelmo Melograno Camomilla Resveratrolo Rodiola Curcuma Monascus Andrographis Berberina Bromelina Centella Garcinia Magnolia Silimarina	Cannabis Boswellia Eucalipto Liquirizia Cranberry Serenoa Aglia Arpagofito Bacopa Cannabis Eleuterococco Luppolo Noni			

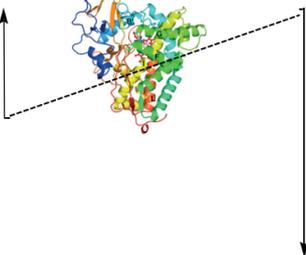
**Tabella 10** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP2E1.

Farmaci metabolizzati		
Alotano	Benzene	Clorzoxazone
Dimetil-formamide	Enflurano	Etanolo
Isoflurano	Metossiflurano	Paracetamolo
Sevoflurano	Teofillina	
Induttori enzimatici		Inibitori enzimatici
Etanolo Bilobalide Momordica		Aglio Eleuterococco Pompelmo Sllimarina Finocchio Kava Menta Reina Safralo Berberina

**Tabella 11** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP2C19.

<b>Farmaci metabolizzati</b>		
Amitriptilina	Carisoprodol	Ciclofosfamide
Citalopram	Clomipramina	Clopidogrel
Cloramfenicolo	Diazepam	Esobarbital
Fenitoina	Fenobarbital	Imipramina
Indometacina	Lansoprazolo	Mefobarbital
Moclobemide	Nelfinavir	Nilutamide
Omeprazolo	Pantoprazolo	Primidone
Progesterone	Proguanile	Propranololo
Rabeprazolo	Teniposide	Warfarin
<b>Induttori enzimatici</b>		<b>Inibitori enzimatici</b>
Iperico Ginkgo		Boswellia Cannabis Curcuma Kavalattoni Agnocasto Bacopa Baicaleina Epimedio Luppolo Resveratrolo Magnolia Menta Timo

**Tabella 12** Farmaci substrato, induttori e inibitori del CYP1A2.

<b>Farmaci metabolizzati</b>		
Aloperidolo	Amitriptilina	Anagrelide
Axitinib	Caffeina	Ciclobenzaprina
Clomipramina	Clozapina	Estradiolo
Fluvoxamina	Fluvoxamina	Olanzapina
Ondansetron	Paracetamolo	Propranololo
Riluzolo	Ropivacaina	Tacrina
Teofillina	Tizanidina	Verapamil
Warfarin	Zileuton	Zolmitriptan
<b>Induttori enzimatici</b>		<b>Inibitori enzimatici</b>
Iperico Ginkgo Broccoli Tabacco Efedra Zenzero		Pompelmo Epimedio Camomilla Garcinia Momordica Baicaleina Kava Menta Phyllanthus Resveratrolo Schisandra Echinacea Tarassaco

### Fase di eliminazione

Interazioni farmacologiche sono possibili anche nella fase di eliminazione di un farmaco, biliare o renale, soprattutto per inibizione dell'escrezione tubulare attiva mediante il blocco dei meccanismi di trasporto, ma anche per modificazioni del pH urinario, come nel caso di alcuni diuretici, oppure sostanze vegetali o di sintesi, acide o basiche. Ecco alcuni esempi:

- i salicilati inibiscono l'escrezione renale di metotressato e, quindi, ne aumentano la tossicità;
- il fenilbutazone inibisce l'escrezione di alcuni antidiabetici orali con conseguenti rischi di ipoglicemia;
- la chinidina riduce la clearance renale della diossina somministrata contemporaneamente, aumentandone la tossicità;
- il probenecid blocca l'escrezione tubulare della penicillina, aumentandone i livelli sierici;
- la *Salvia miltiorrhiza* nell'animale da laboratorio riduce l'escrezione renale del warfarin.

Da non sottovalutare che antinfiammatori non steroidei, antibiotici aminoglicosidici e tossine vegetali (acido aristolochico) possono provocare insufficienza renale, con conseguente riduzione della clearance renale ed escrezione di alcuni farmaci.

### Interazioni farmacodinamiche

Questo tipo d'interazione avviene quando più sostanze, naturali o di sintesi, competono, direttamente o indirettamente, per lo stesso sito d'azione, oppure quando due sostanze agiscono producendo effetti biologici simili o opposti.

Nella pratica clinica spesso per una patologia vengono prescritti più farmaci con attività biologiche diverse ritenendoli la migliore associazione, sinergica dal punto di vista clinico, oppure farmaci più integratori o erbe medicinali. Per esempio spesso in caso di bronchite acuta viene utilizzato un antibiotico, un cortisonico e un sedativo della tosse, magari naturale, più un antipiretico al bisogno. Non ci si chiede se questa "comune" associazione possa o non possa essere sicura, per quanto concerne il rischio di interazioni. Qualora come sedativo naturale della tosse fosse utilizzato un integratore in forma di sciroppo contenente Liquirizia, si potrebbe avere una sommazione d'effetti con il cortisonico, in termini di rischi di ipopotassiemia.

In alcuni casi l'associazione avviene non tanto nel paziente, bensì già nel medesimo preparato farmaceutico. Esistono cioè specialità medicinali che associano nella stessa forma farmaceutica (per es. nella medesima compressa) farmaci diversi che agiscono con meccanismi sinergici e complementari allo stesso fine.

Esempi:

- due farmaci ipolipemizzanti quali una statina e l'ezetimibe, che riduce l'assorbimento intestinale di colesterolo;
- due ipotensivi con meccanismo d'azione diverso tra loro: diuretico e betabloccante.

In questi casi aggiungere un preparato vegetale necessita sempre di una valutazione preliminare per la possibilità di interazione non con un medicinale bensì con più molecole diverse.

#### A. Effetti antagonisti

- diuretici associati a piante medicinali ad attività sodio-ritentiva come la Liquirizia
- anticoagulanti orali con vegetali ricchi in vitamina K
- sedativi + neurostimolanti, per esempio a base di caffeina e/o Ginseng
- glucocorticoidi + ipoglicemizzanti
- Kawa-kawa con levodopa
- farmaci colinergici + *Atropa belladonna*

### B. Sommazione di effetti

- FANS + Artiglio del diavolo (*Harpagophytum procumbens*) aumentano il rischio di gastrolesività
- iperpotassiemia da uso di integratori di potassio insieme a diuretici risparmiatori di potassio
- aumento della tossicità da Digitale per la contemporanea somministrazione di sostanze capaci di ridurre la potassiemia, come i diuretici tiazidici o la stessa Liquirizia
- associazioni tra efedrina, caffeina, sinefrina e/o tiroxina a scopo “dimagrante”
- Iperico + inibitori della sintesi della ricaptazione della serotonina
- anticoagulanti orali + antiaggreganti piastrinici
- aumento ipotensione da associazione di farmaci diuretici e ACE-inibitori presenti in erbe (polifenoli del Tè, procianidine, acido clorogenico, flavanoli del Cacao)
- effetto sedativo dell'alcol con le benzodiazepine per azione sul medesimo recettore

Alcune di queste interazioni possono avvenire proprio a livello recettoriale: per esempio, soggetti in terapia con inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO) non dovrebbero assumere farmaci o piante medicinali ad attività simpatico-mimetica (amfetamine, efedrina, fenilefrina, sinefrina ecc.), alcuni dei quali presenti anche in medicinali da banco contro il raffreddore o, addirittura, in integratori dietetici, come lo stesso *Citrus aurantium* (sinefrina). L'associazione di queste sostanze può essere responsabile anche di cefalea, gravi crisi ipertensive e aritmie cardiache.

Questi stessi soggetti devono anche evitare l'assunzione di certi alimenti o bevande ad alto contenuto in tiramina, come certi formaggi, bevande alcoliche, lievito di birra, fave e aringhe in salamoia. In questi pazienti, infatti, la tiramina non viene più metabolizzata dalle MAO, inibite dal farmaco, e può, pertanto, accumularsi provocando la liberazione di noradrenalina dai neuroni adrenergici.

### *Lecture consigliate*

- Brinker F. The toxicology of botanical medicines. Eclectic Medical Publications. 2000.
- Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Zanichelli Ed., Milano. 2019.
- Calapai G. Pharmacovigilance methods and systems in herbal medicines. In Bagetta G, et al. Herbal medicines. Development and validation of Plant-derived medicines for human health. CRC Press. 2012.
- Firenzuoli F. Fitoterapia. EDRA Ed. 2009.
- Firenzuoli F. Le insidie del naturale. LSWR Ed. 2017.
- Firenzuoli F, Gori L. Herbal medicine today: clinical and research issues. Evid Based Complement Alternat Med. 2007;4(Suppl 1):37-40.
- Firenzuoli F, Gori L, Mugelli A, Vannacci A. Current issues and perspectives in herbal hepatotoxicity: a hidden epidemic. Intern Emerg Med. 2013;8(1):3-5.
- Gallo E, Pugi A, Lucenteforte E, Maggini V, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, Vannacci A. Pharmacovigilance of herb-drug interactions among preoperative patients. Altern Ther Health Med. 2014;20(2):13-7.
- Gensini G, Gori L, Vannacci A, Firenzuoli F. From identification to clinical translation of medicinal plants. In Bagetta G, et al. Herbal medicines. Development and validation of Plant-derived medicines for human health. CRC Press. 2012.
- Goldman L, Schafer AI. Goldamn-Cecil Medicina Interna. EDRA Ed., Milano. 2017.
- Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. Zanichelli Ed., Bologna. 2012.
- Harkness R, Bratman S. Handbook of drug-herb and drug-Supplements interactions. Mosby Ed. 2003.
- Heinrich M, Barnes J, Garcia JMP, Gibbons S, Williamson E. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. Elsevier. 2018.
- Maggini V, Gallo E, Vannacci A, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F. e-Phytovigilance for misleading herbal information. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(11):594-5.
- Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo AA. Farmacognosia e fitoterapia. Piccin Ed. 2020.
- Menniti-Ippolito F, Firenzuoli F. The italian phytovigilance spontaneous reporting scheme. In: Barnes J. Pharmacovigilance for herbal and traditional medicines. Adis, Cham. 2022.
- Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G, Firenzuoli F, Valeri A, Raschetti R. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(6):626-35.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. Lancet. 2000;356(9242):1667-71.
- Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. Lancet. 2000;355(9203):548-9.
- Tornio A, Filppula AM, Niemi M, Backman JT. Clinical studies on drug-drug interactions involving metabolism and transport: methodology, pitfalls, and interpretation. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(6):1345-1361.
- Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's Herbal Medicines interactions. Pharmaceutical Press. 2013.
- [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-medicinal-products)