

Farmaci occidentali e fitofarmaci: interazione ed integrazione

Dott.ssa Cettina Traina*

ASL 2 di San Donato

Nel mondo occidentale si utilizzano ormai largamente i fitofarmaci, preparati a base di piante, benché con una visione leggermente distorta del loro utilizzo: infatti, a differenza del farmaco, che è prescritto dal medico dopo una diagnosi, e che viene percepito dal paziente come una sostanza di particolare valore terapeutico, i preparati a base di vegetali sono ritenuti privi di tossicità, e quindi sono spesso autosomministrati, o prescritti da figure professionali diverse dal medico, o venduti in confezioni non idonee, e assunti senza considerare che oltre all'effetto terapeutico si possono avere anche effetti collaterali.

Contemporaneamente all'aumentato utilizzo di queste sostanze, si sta diffondendo nella classe medica un senso di allarmismo e di sfiducia verso i fitofarmaci, che quando studiati con i criteri della medicina delle evidenze, sembrano presentare caratteristiche di non innocuità e di scarsa valenza terapeutica ben diverse da quelle decantate dalla medicina tradizionale.

Per quanto riguarda l'innocuità, gli eventi avversi che si possono verificare durante l'assunzione di un fitofarmaco sono di diversa natura: si intenda per evento avverso qualsiasi tipo di "evento clinico dannoso che si manifesti in un paziente cui sia stato somministrato un medicinale a scopo terapeutico, profilattico o in fase di sperimentazione".

In questa definizione rientrano i casi di tossicità da contaminazione, di tossicità propria della pianta, da effetti collaterali prevedibili, da problemi relativi al paziente (allergie, variazioni del patrimonio genetico), da prescrizioni improprie, e infine quelli relativi alle interazioni fra erbe e farmaci.

Pur con questa definizione molto ampia, gli eventi avversi dovuti all'assunzione dei fitofarmaci sono davvero molto rari, anche perché nella Comunità Economica Europea è possibile utilizzare solo erbe considerate innocue: non è possibile prescrivere, per esempio, preparati a base di aconito, aristolochia, vinca, convallaria, rauwolfia per la loro nota tossicità (è purtroppo possibile l'acquisto senza ricetta di preparazioni già pronte che possono contenere sostanze tossiche, per esempio via internet). Per chiarire la dimensione del problema, nel quinquennio 2002 -2007 sono state raccolte in Italia 233 segnalazioni di eventi avversi da farmaci, da parte del servizio di Fitovigilanza dell'Istituto Superiore di Sanità, di cui il 31% era dovuto all'assunzione contemporanea di erbe e farmaci.

Peraltro, l'interazione fra i farmaci della medicina occidentale e i fitofarmaci il più delle volte si esprime subdolamente e a diversi livelli. Il medico è spesso in difficoltà nell'interpretare il quadro clinico del paziente, anche perché quest'ultimo non dice di assumere altri prodotti oltre quelli convenzionali.

Per interazione si intende "l'alterazione dell'effetto di un farmaco causata dalla somministrazione di un altro farmaco, o da parte di un'altra sostanza, naturale o di sintesi, assunta a scopo alimentare, salutistico, curativo, o preventivo." L'interazione così definita può essere positiva (sinergia) o negativa: la ricerca di azioni sinergiche è alla base della possibile integrazione fra la medicina fitoterapica e quella chimica.

Ricordiamo brevemente che le interazioni farmacologiche possono essere sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico: quelle farmacocinetiche riguardano l'assorbimento, il metabolismo, l'eliminazione di un farmaco; quelle farmacodinamiche sono relative all'attività e agli effetti di un farmaco sulle varie strutture biologiche bersaglio. Fra le interazioni farmacocinetiche, particolarmente interessanti sono quelle costituite dalla induzione da parte di alcuni fitoterapici della sintesi della P-glicoproteina (che facilita l'eliminazione dei farmaci); altri fitoterapici sono

invece responsabili sia dell'induzione che dell'inibizione della sintesi del complesso del citocromo P450, alterando la durata di azione del farmaco metabolizzato da quel sistema.

In questo scenario così complesso, dove entrano in gioco numerose variabili, cerchiamo adesso di esaminare il caso specifico delle possibili interazioni farmacologiche fra i farmaci cardiovascolari della medicina occidentale, ed i fitofarmaci più comunemente utilizzati in Europa.

Per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare, questo problema sta diventando importante per due motivi: primo, sono pazienti spesso anziani e con numerose copatologie, e assumono quindi facilmente preparati fitoterapici per alleviare sintomi quali il dolore articolare, la stitichezza, l'insonnia; secondo, tendono ad associare fitofarmaci se non hanno dalla terapia convenzionale l'effetto desiderato.

Scopo di questo lavoro è di offrire una sintesi delle possibili interazioni fra le droghe vegetali di più frequente utilizzo e i farmaci dell'apparato cardiovascolare, e di valutare se sia possibile, oltre una interazione, anche una possibile integrazione terapeutica.

In generale, dobbiamo distinguere fra gli effetti collaterali, teoricamente prevedibili, che si realizzano quando si sommano gli effetti terapeutici propri del farmaco a quelli del fitoterapico, e quelli dovuti alle interazioni farmacologiche di tipo farmacocinetico o farmacodinamico: per esempio, tutti i fitoterapici contenenti tannini (come la senna, il rabarbaro, l'aloè, la cascara) possono interferire con l'assorbimento di qualsiasi farmaco perché alterano i tempi di transito intestinale; inoltre, molte sostanze ad azione lassativa, se assunte abitualmente, possono causare deplezione di potassio e aumentare la tossicità da digossina.

Molti fitofarmaci hanno effetti sull'apparato cardiovascolare: ricordiamo a solo scopo esemplificativo la digitale e la rauwolfia. Ci sono sostanze che sono in grado di variare la frequenza e la forza della contrazione cardiaca, di provocare ipo o ipertensione, di alterare lo stato dell'aggregabilità piastrinica, di provocare vasodilatazione o vasocostrizione, di interferire con la sintesi del colesterolo: la conoscenza delle caratteristiche del fitofarmaco ne rende quindi prevedibile l'effetto collaterale (in generale, tutte le droghe di origine vegetale sono state ben studiate, e sono disponibili studi che ne riportano attività terapeutica ed effetti collaterali: in alcuni casi, come per i rimedi fitoterapici della Medicina Tradizionale Cinese (MTC), la repertoriatura è iniziata nel 50 d. C.).

Riportiamo a seguito un elenco delle principali droghe vegetali abitualmente usate in campo cardiovascolare, con le loro indicazioni e i possibili effetti collaterali.

Aaglio (*allium sativum*) viene tradizionalmente utilizzato come antiipertensivo, ipocolesterolemico, antiaterosclerotico, con effetto fibrinolitico ed antiaggregante piastrinico, e molti studi sembrano confermare queste azioni: è considerato una sostanza sicura e generalmente ben tollerata, ma sono stati descritti casi di sanguinamento, anche cerebrale. L'aglio a dosi ritenute terapeutiche sembra interagire anche con il warfarin (emorragie, aumenti dell'INR), con la clorpropamide (ipoglicemia), e con gli ACE-inibitori (riduce l'effetto ipotensivo del farmaco).

Biancospino (*crataegus oxyacantha*): usato dagli antichi medici egiziani per la terapia del polso aritmico, il biancospino sembra anche nei moderni studi clinici in grado di alleviare i sintomi dello scompenso cardiaco e di migliorare i parametri di funzione cardiaca, senza effetti collaterali rilevanti e senza interferire clinicamente con digossina, aceinibitori, diuretici.

È usato abitualmente a dosaggi di 450 mg (estratto secco), ma quantità 100 volte superiori non sono risultate tossiche.

Danshen (salvia miltiorrhiza, radix): viene utilizzata in MTC perché “scioglie i ristagni” (di sangue, cioè i coaguli) , e utilizzata negli ospedali cinesi per l’angina pectoris, l’infarto acuto del miocardio, le patologie ischemiche e trombotiche. Da questo punto di vista non stupisce che siano riportati casi in cui danshen abbia potenziato l’attività del warfarin, e studi clinici hanno evidenziato come diminuisca la clearance del warfarin e ne aumenti la biodisponibilità. Induce inoltre la sintesi del citocromo CYP3A4, con una riduzione di efficacia di alcuni calcio- antagonisti e statine.

Dong quai : (angelica sinensis, radix) : secondo i criteri della medicina tradizionale cinese tonifica il sangue e lo fa circolare, e quindi viene largamente utilizzata nelle alterazioni del ciclo mestruale, e nelle anemie. La radice dell’angelica sinensis contiene curarine ed acido ferulico, e a quest’ultimo vengono attribuite le proprietà anti trombotiche del fitofarmaco. Sono stati riportati numerosi casi di potenziamento dell’attività anticoagulante del warfarin. Inoltre, l’angelica sinensis può indurre la sintesi del citocromo CYP3A4, e del citocromo CYP2D6, che metabolizza alcuni B-Bloccanti (fra cui il carvedilolo) e il propafenone.

Ginko (Ginko biloba, folium) : è il fitofarmaco più venduto negli Stati Uniti, a cui vengono riconosciute proprietà di vasodilatazione, antiaggreganti, antinfiammatorie. L’uso della foglia di Ginko in estratto secco standardizzato , ad 80 mg 2- 3 vv. al dì è ritenuto sicuro ed efficace. Benché gli effetti collaterali più comuni siano lievi (nausea, dispepsia, mal di testa) sono stati riportati casi di ematomi subdurali, emorragie intracerebrali, ed interazione con il warfarin. Va posta quindi attenzione nell’uso concomitante di warfarin e aspirina (emorragie); e dei diuretici tiazidici (ipertensione arteriosa) ; di trazodone (sedazione; quest’ultimo effetto è dovuto all’induzione del citocromo CYP3A4, v. anche prima.). E’ stato inoltre dimostrata una riduzione clinica dell’attività dell’omeoprazolo, via Citocromo CYP2C19.

Ginseng (Panax Ginseng, radix): questa pianta viene percepita nella fitoterapia occidentale come “adattogena”: vale a dire che aumenta la capacità dell’organismo di adattarsi alle variazioni dell’ambiente esterno, e come tale si ritrova in numerosi prodotti venduti come integratori , a scopo di “tonico”e “antiastenico”. In MTC si ritiene che agisca anche sostenendo l’azione cardiaca, e trova indicazione nello scompenso cardiaco nell’anziano. Parliamo di ginseng perché molto utilizzato, e l’uso prolungato, specie in pazienti giovani, può indurre una sindrome da sovradosaggio con aumento della pressione arteriosa e sensazione di tachicardia. Il ginseng interferisce con l’attività del warfarin, e modifica i livelli di glicemia, quindi va posta attenzione nell’uso concomitante di insulina o di antidiabetici orali. Interferisce con la digossina e anche con i metodi di dosaggio plasmatici del farmaco ; interagisce con fenelzina (agitazione, tremori, mania). È fra gli inibitori del sistema del citocromo CYP3A4.

Guggul (Commiphora mukul) : di questa pianta, originaria dell’india e del Pakistan, si utilizza la resina (caucciù) nel trattamento delle ipercolesterolemie. Non si conosce esattamente il meccanismo di azione con cui questo fitocomplesso (composto da polisaccaridi, steroidi ed olii) agisca nel limitare l’assorbimento dei grassi e la loro sintesi, ma ci sono diversi studi a sostegno della sua efficacia. Poiché è composto da resine e fibre, altera l’assorbimento anche di numerosi farmaci cardiovascolari (soprattutto di propanololo e diltiazem) e può essere responsabile di nausea e vomito.

Ippocastano: (aesculus ippocastanum, semen): viene utilizzato per l’insufficienza venosa degli arti inferiori, a dosaggi di circa 250 mg al giorno in estratto secco. Viene considerato un prodotto sicuro,

che non interferisce con altre sostanze; gli effetti collaterali includono mal di testa, nausea, prurito, ed è stato riportato un caso di epatite.

Liquirizia (glycyrrhiza uralensis, radix) : è un rimedio tradizionale per le gastriti e le infiammazioni del tratto respiratorio, molto demonizzato attualmente per le sue proprietà ipertensive. La radice della liquirizia contiene l'acido glicirrizico, che dà luogo ad un metabolita, l'acido glicirretinico, che interferisce con l'inattivazione del cortisolo. 50- 100 gr al giorno di liquirizia confezionata, assunti per settimane, possono avere effetti collaterali: per esempio in uno studio condotto su giovani volontari sani, 100 gr al giorno di liquirizia, per 4 settimane, hanno prodotto un aumento della pressione sistolica di 6,5 mmHg. L'effetto è reversibile dopo alcune settimane dall'interruzione dell'assunzione. Inoltre, sono stati riportati casi di edemi, ipopotassiemia, aritmie, insufficienza renale acuta. L'ipopotassiemia aumenta potenzialmente il rischio di aritmia quando viene assunta insieme a farmaci antiaritmici e digossina.

Ma huang (ephedra sinica, herba) : non viene usata singolarmente ed è stata bandita sia in Europa che negli Stati Uniti, ma può essere contenuta in preparazioni pronte utilizzate per la perdita di peso o come "energizzanti" perché, per il suo contenuto in catecolamine, aumenta la lipolisi ed ha un effetto anfetaminosimile. L'alcaloide più rappresentato è l'efedrina che ha una spiccata attività simpaticomimetica, e quindi, come prevedibile, può provocare ipertensione, ictus, aritmie. Se associata ad altri stimolanti quali caffeina e guaranà, ne aumenta la tossicità, specie a livello del sistema nervoso centrale. L'efedrina è considerata una sostanza dopante e quindi ne è proibito l'utilizzo, ma in molti preparati ad azione dimagrante o energizzante è stata sostituita da sostanze ephedra like quali la yohimbina (v. in seguito) o la sinefrina, estratta dalla scorza del frutto immaturo dell'arancio amaro (citrus aurantium, pericarpium) di cui viene sconsigliato l'utilizzo in pazienti con cardiopatia ischemica ed ipertensione.

Riso rosso fermentato: in realtà il principio attivo di questa preparazione vegetale è una statina, la lovastatina, prodotta dall'azione del micete fermentante (Monascus ruber). L'interesse per questo preparato sta nel fatto che agisce con maggiore efficacia rispetto alla quantità di statina contenuta, e questo per la presenza di numerose altre sostanze contenute nel fitocomplesso che hanno azione sinergica: vanno tenuti presenti tutti gli effetti collaterali previsti per le statine (aumento CPK, transaminasi), benché, visto il basso dosaggio del principio attivo (in Italia sono ammesse preparazioni contenenti 3 mg di statina) questi abbiano una bassissima incidenza.

Yohimbine (pausynistalia yohimbe) : molto diffusa negli Stati Uniti, e contenuta in preparazioni già pronte utilizzate per la disfunzione erettile, è una sostanza con attività α_2 -antagonista, in grado di aumentare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca: per questi motivi, è in grado di provocare crisi ipertensive, aritmie, tremori; interferisce con la clonidina, con gli antidepressivi triciclici, e la fenotiazina. Studi clinici ne stanno valutando l'uso nella ipotensione posturale associata con la disfunzione autonoma, a dosi di 5,4 mg tre volte al dì; gli effetti pressori sono presenti già con 15 – 20 mg.

Oltre queste droghe vegetali, di specifica attività sull'apparato cardiovascolare, molte altre sostanze possono avere interferenze con i farmaci dell'apparato cardiovascolare: ne citiamo solo alcune, fra le più utilizzate.

Erba di San Giovanni (hypericum perforatum): è in grado di causare la diminuzione dei livelli plasmatici di digossina (anche del 25%) attraverso l'induzione della sintesi della glicoproteina- p che si lega al farmaco. Ricordiamo che l'iperico (di comprovata efficacia anche secondo i criteri

occidentali nel trattamento della depressione) provoca diminuzione dell'attività anche di amitriptilina, ciclosporina, indinavir, teofillina, e interagisce con l'attività dei contraccettivi orali, della paroxetina, della sertralina, e naturalmente anche del warfarin.). In effetti, i suoi costituenti inducono la sintesi dei citocromi CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, con diminuzione dell'attività di numerosissimi farmaci.

Peperoncino (capsicum frutescens): ad elevati dosaggi può interferire con l'attività degli ACE inibitori.

Echinacea : interferisce con l'amiodarone, e in generale va evitata l'associazione con farmaci attivi a livello epatico, incluse le statine. Inoltre, aumenta i livelli ematici dei calcio- antagonisti, amplificandone l'azione terapeutica e gli effetti collaterali.

Zenzero (zingiber officinalis, rizhoma): a causa della sua capacità di aumentare la produzione di acido da parte delle cellule della mucosa gastrica e di inibire la sintesi del trombossano, se ne sconsiglia l'assunzione insieme con aspirina e altri antiaggreganti per aumento del rischio di sanguinamento gastrico. Inoltre invalida l'azione degli inibitori della pompa protonica.

Ricordiamo inoltre che alcune verdure , se consumate abitualmente o in grande quantità interferiscono con l'azione del warfarin, provocando una diminuzione dell'effetto anticoagulante: fra queste asparagi, bietole, broccoli, carote, cavolfiori, fagioli, lattuga, ortica, sedano, spinaci.

Infine, l' **Elleboro** (veratrum niger ed album) : l'elleboro non viene utilizzato a scopi terapeutici perché contiene alcaloidi che provocano nausea e vomito, ma lo ricordiamo perché molto diffuso nei nostri boschi e venduto anche come pianta ornamentale, per cui è possibile l'ingestione accidentale, anche da parte dei bambini:l'ingestione provoca vomito, ipotensione e bradicardia.

Abbiamo potuto vedere, in questa breve disamina , quanto sia complesso il panorama delle interazioni fra rimedi fitoterapici e farmaci, che d'altra parte ci appare come un fenomeno ben studiato, di cui è possibile, in caso di dubbio, avere facilmente informazioni (citiamo a solo scopo esemplificativo il sito di fitovigilanza disponibile su www.farmacovigilanza.org).

Vorremmo però anche ricordare che, a tutt'oggi , i rimedi fitoterapici sono l'unica risorsa terapeutica di intere popolazioni, e che il loro uso e la loro valenza terapeutica sono state descritte e codificate a volte da migliaia di anni, benché con descrizioni talora di difficile traduzione nel linguaggio occidentale. La loro presenza è una realtà, di cui bisogna tenere presente l'esistenza e la potenziale utilità. La nostra comunità scientifica, da sempre caratterizzata da grande curiosità intellettuale, potrebbe accostarsi senza prevenzioni, e con un po' di umiltà, anche a questo patrimonio di informazioni già disponibili, in un progetto di integrazione terapeutica davvero globale, che tenga conto di tutte le possibilità terapeutiche che possano aiutare – noi, medici- a curare, alleviare, lenire, le sofferenze delle persone che vengono a chiederci consiglio.

- * Laureata presso l'Università degli Studi di Pisa nel 1983 in Medicina e Chirurgia, si è specializzata nella stessa sede in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare (1987) e attualmente lavora come specialista Cardiologo presso la ASL Milano2. Dal 1991 studia la Medicina Tradizionale Cinese , nelle sue espressioni di dietetica, agopuntura e farmacologia (diploma presso la Sopen di Milano per corso di Agopuntura quadriennale, e corso biennale di Fitoterapia cinese; master presso l'Università di Zhengzhou).

Bibliografia essenziale:

- 1) “Ginseng: scarse evidenze di interesse terapeutico e nessuna garanzia di innocuità” BIF XV n5, 2008
- 2) Sangiorgi E., Minelli E., Crescini G., Garzanti S.: Fitoterapia , Casa Editrice Ambrosiana, 2007
- 3) Gatto R.:Farmacologia Tradizionale Cinese: Materia Medica, Edizioni So-Wen, 2005
- 4) Firenzuoli F.: Fitoterapia , Elsevier Masson, 2008
- 5) “Herbal drugs with serious risk” : Commission of the European Communities, Bruxelles 1992
- 6) Valli G. : “Benefits, adverse effect, and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects” JACC volume 39 issue 7 pagg 1083-1095.
- 7) Fitovigilanza:“elenco delle potenziali interazioni tra erbe e farmaci”
- 8) Fitovigilanza: “ Efficacia e sicurezza delle erbe medicinali: analisi dei dati tratti da una recente review.
www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza
- 9) The Mayo Clinic staff: “Herb and drug interactions:'Natural' products not always safe ” December 31, 2003