

## Rassegna dei principali effetti avversi delle piante medicinali più diffuse

S. RICCIUTI\*, C. CARDINI\*\*, M. RINDONE\*\*\*

### A review of ADRs to the most widely employed medicinal plants.

The growing interest for non conventional medicines and a wide diffusion of herbal drugs, also throughout sale channels different from pharmacy, encourage self-medication, with increase of adverse drug reactions (ADRs).

ADRs to herbal drugs often depend on the presence of biologically active compounds and their possible interaction with traditional drugs or food. Sometimes, they derive from an uncorrect use due to high dosage, long treatments or presence of patologic or physiologic conditions like pregnancy, pediatrics and geriatrics. Additionally, ADRs may be a consequence of the choice of sophisticated and adulterated drugs or of drugs containing chemical or biological contaminants.

This article provides a non-comprehensive review of ADRs to the most widely employed medicinal plants, included plants containing furano- and pyrano-coumarins, antrachinones, sesquiterpene lactones, essential oils and active principles with anti-platelet action. Other representative ADRs to herbal drugs, such as hepatotoxicity from *Kava kava* and *Cimicifuga racemosa*, are also included.

**KEY WORDS:** Adverse drug reactions, Herbal drugs, Phytovigilance.

(\*). Farmacista - Vice presidente S.I.F.T. Società Italiana di Fitoterapia - Accademia Romana di Storia della Farmacia e di Scienze Farmaceutiche - Scuola di Perfezionamento in Fitoterapia, Università di Siena.

(\*\*). Farmacista - Accademia Romana di Storia della Farmacia e di Scienze Farmaceutiche - Scuola di Perfezionamento in Fitoterapia, Università di Viterbo - Scuola di Specializzazione in Farmacologia.

(\*\*\*). Farmacista - Scuola di Specializzazione in Tossicologia.

Per la corrispondenza:

Dott. Sergio Ricciuti, Via Secondino Pagano 7, 03043 Cassino (FR).

Dott.ssa Cristiana Cardini, Via Sante Monachesi 2, 00013 Mentana (Roma).

## Introduzione

La presenza, nel fitocomplesso, di costituenti chimici biologicamente attivi rappresenta una delle principali cause di effetti indesiderati da prodotti fitoterapici e, in effetti, la letteratura scientifica riporta una notevolissima casistica di reazioni avverse imputabili ai loro effetti farmacologici.

Le reazioni indesiderate (*Adverse Drug Reactions*, ADR) dovute a farmaci di origine vegetale, analogamente a quelle riconducibili a farmaci di sintesi, possono essere distinte in reazioni di tipo A (*augmented*) ed in reazioni di tipo B (*bizarre*). Le prime (75-80% di tutte le ADR) sono legate allo stesso meccanismo d'azione responsabile dell'effetto terapeutico; si tratta di reazioni caratterizzate da una alta morbilità e da una bassa mortalità, prevedibili e dose-dipendenti. Le seconde sono reazioni a patogenesi immunologica, caratterizzate da una bassa morbilità e da una elevata mortalità, imprevedibili e dose-indipendenti.

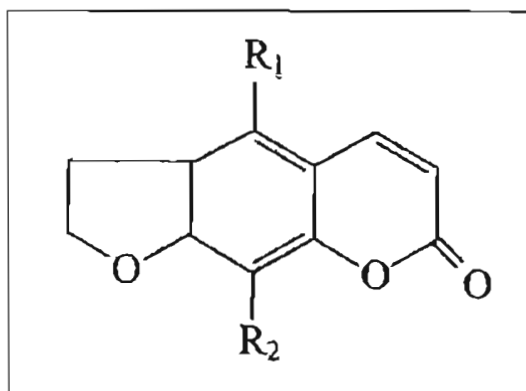
Queste reazioni sono generalmente esclusive di una singola specie botanica; tuttavia possono talora caratterizzare numerose specie botaniche, appartenenti ad una stessa famiglia oppure a famiglie diverse, accomunate dalla presenza nella droga di principi attivi simili o da meccanismi d'azione analoghi.

Alcuni esempi, ritenuti maggiormente rappresentativi, verranno analizzati in dettaglio nei paragrafi successivi.

### Piante a furano-cumarine

Il Bergamotto, il Pompelmo ed altri agrumi possono indurre fotosensibilizzazione, in seguito ad applicazione topica o ad assunzione per via orale, data

la capacità di particolari costituenti del fitocomplesso, le furano-cumarine, di formare prodotti tossici per la cute in presenza di radiazioni ultraviolette e visibili.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
H	H	Psoralene
OCH <sub>3</sub>	H	Bergaptene
H	OCH <sub>3</sub>	Xantotossina
HCH <sub>2</sub> -CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		Imperatorina

Fig. 1. - Psoralene e derivati.

Le furano-cumarine<sup>1</sup> possiedono un anello furanico condensato con il nucleo della cumarina (Figura 1).

La presenza, sulla molecola, di un esteso sistema di doppi legami coniugati rende questi derivati in grado di esaltare l'azione cutanea dei raggi solari, in particolare dei raggi UV, con conseguente azione fotosensibilizzante.

Questi effetti sono propri delle 6,7-furano-cumarine, mentre non si riscontrano nelle 7,8-furano-cumarine, a causa di una minore estensione del sistema coniugato di elettroni  $\pi$  nel gruppo cromoforo.

Si comprende facilmente come le droghe contenenti elevate percentuali di questi composti siano controindicate in

caso di esposizione alla luce solare per il rischio di ustioni e di melanomi.

Esempi di 6,7-furano-cumarine sono lo psoralene ed i suoi derivati, bergaptene, imperatorina e xantotossina (Figura 1).

Elevate percentuali di bergaptene si trovano nell'olio essenziale di agrumi come il Bergamotto, il Pompelmo e l'Arancio amaro. Altre fonti naturali di psoraleni sono i frutti dell'Ammi (*Ammi majus*), ricchi di bergaptene, imperatorina e xantotossina, ed il lattice prodotto dalle foglie del Fico (*Ficus carica*), ricco di bergaptene e psoralene.

Per le loro proprietà fotosensibilizzanti, gli psoraleni vengono utilizzati nella cosiddetta *terapia fotodinamica*, che consiste nell'esposizione a radiazioni UVA (320-400 nm) in seguito ad applicazione di preparazioni a base di psoraleni ad azione fotosensibilizzante realizzate con frutti di *Ammi majus* o di *Psoralea corylifolia*. Questa tecnica viene utilizzata nella vitiligine per stimolare la pigmentazione cutanea e, in misura minore, nella psoriasi, nell'alopecia aerata e nella micosi fungoide con alterazioni del sistema immunitario.

Strutturalmente correlate alle furano-cumarine sono le pirano-cumarine, composti chimici provvisti, nella loro molecola, di un anello piranico condensato con il nucleo della cumarina.

Come le furano-cumarine, anche le piranocumarine possono indurre fotosensibilizzazione. La visnadina presente nella Visnaga (*Ammi visnaga*), è un esempio di pirano-cumarina ad azione fotosensibilizzante.

Com'è noto, i bergapteni e gli psoraleni presenti nel succo di Pompelmo sono responsabili, insieme con i flavonoidi na-

ringina e naringenina, di un'inibizione dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 intestinale, deputata al catabolismo di molti farmaci, con conseguente rischio di pericolose interazioni farmacologiche; la riduzione del metabolismo presistemico si traduce, infatti, in un aumento della biodisponibilità orale dei farmaci, con un potenziamento dell'effetto farmacologico e la possibile comparsa di effetti collaterali.<sup>1</sup>

Le principali classi di farmaci in grado di dare luogo ad interazioni farmacocinetiche con il succo di Pompelmo sono calcio antagonisti, immunosoppressori, ipocolesterolemizzanti, inibitori delle proteasi, farmaci neurologici-psichiatrici, antistaminici, benzodiazepine e corticosteroidi.

#### **Piante contenenti principi attivi ad azione anticoagulante**

Alcuni rimedi fitoterapici ad azione anticoagulante come l'Aglio (*Allium sativum*), il Ginkgo (*Ginkgo biloba*) ed il Ginseng (*Panax ginseng*) aumentano il rischio di complicazioni emorragiche per inibizione, reversibile o irreversibile, dell'aggregazione piastrinica.

Il principio attivo dell'Aglio è l'ajoene, un composto solforato in grado di interagire direttamente con i recettori piastrinici del fibrinogeno, provocando una inibizione irreversibile dell'aggregazione piastrinica.

Il componente antiaggregante del Ginkgo è il ginkgolide B, un terpenoide in grado di inibire il P.A.F. (*Platelet Activating Factor*), noto mediatore fosfolipidico prodotto da numerose cellule infiammatorie (mastociti, eosinofili, basofili, etc.), implicato nell'aggregazione piastrinica.

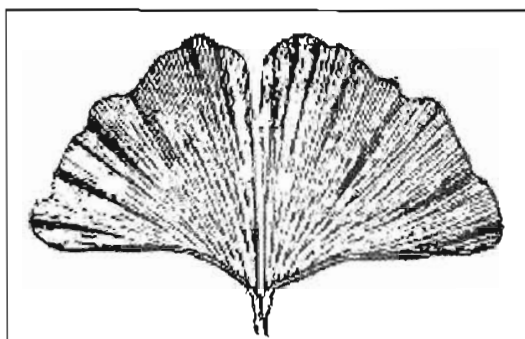


Fig. 2. - *Ginkgo biloba* (foglia).

Infine, i composti attivi del Ginseng sono i ginsenosidi, saponine steroidiche in grado di inibire (anche irreversibilmente) l'aggregazione piastrinica.

Studi recenti<sup>2</sup> hanno dimostrato che i pazienti in trattamento con Ginkgo e che si devono sottoporre ad intervento chirurgico devono sospendere l'assunzione almeno 36 ore prima dell'intervento; al contrario, con Aglio e Ginseng, in grado di provocare una inibizione irreversibile dell'aggregazione piastrinica, si consiglia di sospendere il trattamento almeno 7 giorni prima dell'intervento.

Le principali attività terapeutiche di questi rimedi fitoterapici (ipocolesterolemizzante, antisettica, vaso- e coronaro-dilatatrice per l'Aglio, stimolante le funzioni cognitive e di memoria per il Ginkgo, adattogena e stimolante le funzioni sessuali per il Ginseng) sono alla base di un utilizzo diffuso, soprattutto in pazienti appartenenti a fasce di età più avanzate; questi soggetti sono maggiormente "a rischio" di complicazioni emorragiche per la presenza, in alcuni casi, di terapie concomitanti con anti-coagulanti di sintesi.

### Piante ad antrachinoni

Gli antrachinoni rappresentano i principi attivi delle cosiddette "droghe antrachinoniche" ad azione purgativa, come l'Aloe, la Cascara, la Frangola, la Senna ed il Rabarbaro.<sup>3</sup>

Le droghe antrachinoniche, specialmente se utilizzate a dosaggi elevati e per periodi protratti, possono provocare crampi addominali per l'azione irritante sulle pareti intestinali, ma anche squilibri elettrolitici e danni renali a causa di una eccessiva perdita di liquidi.

Gli antrachinoni sono "derivati" glicosidici che, per idrolisi, liberano un nucleo antracenicico, attivato ad antrone ad opera degli enzimi della flora batterica del colon.

L'antrone agisce stimolando, in virtù di una marcata azione irritante, la motilità del colon e la produzione di muco.

Contemporaneamente si ha un'inibizione dell'attività Na-K-ATPasica degli enterociti, che provoca un'inibizione del riassorbimento di acqua, Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> ed un aumento della secrezione di K<sup>+</sup> a livello della mucosa intestinale; l'aumento del volume del contenuto intestinale determina un aumento della pressione contro la parete intestinale, che stimola la peristalsi.

Ne conseguono una marcata azione lassativa oppure, a dosaggi più elevati, una vera e propria azione purgante.

### Piante ad oli essenziali

Sebbene i termini "essenza" ed "olio essenziale" vengano spesso utilizzati come sinonimi, essi si riferiscono, rispettivamente, alla secrezione contenuta nei vacuoli delle cellule essenzifere ed alla sua elaborazione industriale, generalmente

ottenuta per distillazione in corrente di vapore.

Gli oli essenziali<sup>3</sup> sono composti da miscele di principi attivi appartenenti a varie classi chimiche, ciascuna delle quali esplica un'attività farmacologica e terapeutica diversa. Il composto chimico maggiormente rappresentato, detto *chemiotipo*, determina l'attività farmacologica e terapeutica principale dell'olio essenziale *in toto*: antimicrobica (fenoli, alcoli); antiflogistica (aldeidi); balsamica, espettorante, mucolitica (ossidi, monoterpeni); colagogo-coleretica (chetoni); antiflogistica, eudermica, cicatrizzante (monoterpeni, uso topico); decongestionante, antispastica (esteri, eteri).

Gli oli essenziali possiedono un Indice Terapeutico ( $DL_{50}/DE_{50}$ ) molto basso; devono, quindi, essere utilizzati con estrema cautela, a bassi dosaggi e per cicli di terapia brevi. Molti oli essenziali sono epato- e nefrotossici. Gli oli essenziali ricchi di chetoni come il mentone (Menta), la canfora (Rosmarino) ed il tujone (Salvia) possono indurre convulsioni, anche se a dosi generalmente più elevate rispetto a quelle in grado di provocare epato e nefrotossicità.

In letteratura sono inoltre riportati numerosi casi (più di 50) di dermatite allergica e irritativa da contatto e di eruzione cutanea (tipo eritema multiforme) in seguito all'utilizzo topico dell'olio essenziale di Niaouli. Inoltre, è stato riportato un caso di dermatite da contatto in seguito a ingestione dell'essenza e un caso di *linear IgA disease* (rara affezione dermatologica bollosa) dopo applicazione topica dell'olio a livello ombelicale.

Alcuni oli essenziali (es. Eucalipto) possono dare laringospasmo nei bambini ed in soggetti sensibili. Quasi tutti sono irritanti se applicati in forma pura sulla

cute e sulle mucose. Per la loro potenziale tossicità non devono essere utilizzati in gravidanza, in allattamento e in età pediatrica, almeno fino a 6 anni oltre che, per quanto sopra detto, in soggetti con malattie epato-renali oppure a rischio per convulsioni e laringospasmo.

### Piante a lattoni sesquiterpenici

Molti rimedi fitoterapici possono scatenare reazioni allergiche in soggetti geneticamente predisposti.



Fig. 3. - *Arnica montana*.

Le reazioni allergiche sono frequenti anche con rimedi considerati talmente "innocui" da essere largamente utilizzati anche in pediatria, come ad esempio l'Arnica e la Camomilla.

L'Arnica (*Arnica montana*), rimedio principe nella traumatologia dell'apparato osteo-articolare, la Camomilla (*Matricaria recutita*), correntemente impiegata anche nei neonati come blando sedativo e per il trattamento delle coliche gassose, ed altre piante, appartenenti per la maggior parte alla famiglia delle *Compositae* (*Asteraceae*) possono scatenare reazioni allergiche anche gravi per la presenza, nel loro fitocomplesso, di particolari composti chimici detti lattoni sesquiterpenici.

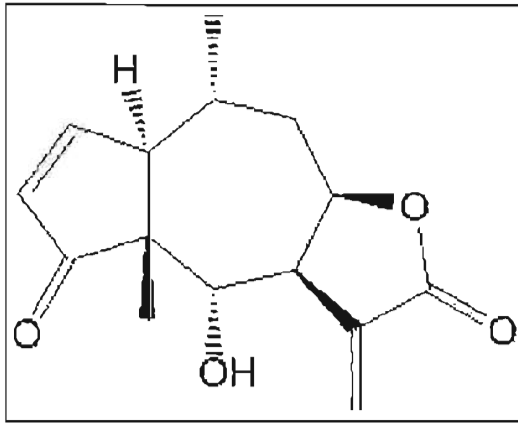


Fig. 4. - Elenalina.

Secondo recenti dati di letteratura, almeno 15 diverse Composite, incluse Arnica, Camomilla, Calendula, Echinacea ed Enula, sono ritenute responsabili di fenomeni di sensibilizzazione e della comparsa di dermatiti da contatto.<sup>4,5</sup>

I sesquiterpeni<sup>6</sup> sono derivati terpenici con formula bruta  $(C_5H_8)_3$ , con una struttura chimica variabile e nota solo in alcuni casi. Alcuni sesquiterpeni contengono il nucleo della naftalina, altri quello dell'antracene, altri ancora un nucleo costituito da due anelli, rispettivamente a 5 ed a 7 termini (es. achillicina, matricina, elenalina).



Fig. 5. - *Matricaria recutita*.

Alcuni sesquiterpeni, come ad esempio l'elenalina dell'Arnica, l'achillicina dell'Achillea e la matricina della Camomilla, contengono, sulla loro molecola, un anello lattonico pentagonale e vengono, pertanto, denominati lattoni sesquiterpenici. In alcuni casi (es. elenalina), sull'anello lattonico è presente un gruppo metilenico reattivo ( $\alpha$ -metilen  $\gamma$ -lattoni), in grado di reagire con i gruppi nucleofili delle proteine, per formare un legame covalente stabile (Figura 4).

L'affinità chimica tra il gruppo elettrofilo del lattone sesquiterpenico ed i gruppi nucleofili delle proteine bersaglio è, dunque, alla base delle ben note reazioni di ipersensibilità, che compaiono, con una frequenza relativamente elevata, in seguito ad ingestione od a semplice contatto, soprattutto con piante appartenenti alla famiglia delle Composite, che contengono spesso lattoni sesquiterpenici nel loro fitocomplesso. Le manifestazioni allergiche possono essere più o meno gravi, andando dalla lieve e più frequente reazione dermatologica fino allo shock anafilattico, e danno luogo, nella maggior parte dei casi, a dermatiti da contatto ed a forme irritative delle mucose.

### Propoli

Tra i rimedi naturali ad azione allergizzante va annoverata anche la Propoli, sebbene si tratti, com'è noto, di un prodotto apistico e non di una pianta.

La Propoli è largamente utilizzata sia nell'adulto che nel bambino, per uso locale e per via generale, in virtù di un'azione immunostimolante e, soprattutto, per l'attività antinfiammatoria, antibatterica ed antivirale, particolarmente utili per il trattamento delle affezioni delle

alte vie respiratorie. Per la sua derivazione, la Propoli deve essere utilizzata con particolare cautela nei soggetti allergici ai pollini.

### **Liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*)**

La radice di Liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*) rappresenta un rimedio molto importante della Fitoterapia per le sue azioni antiflogistica (di tipo cortisonico), antiacida e cicatrizzante gastrica. Queste attività farmacologiche sono riconducibili alla presenza, nel fitocomplesso, di una saponina triterpenica detta glicirrizina, glicoside dell'acido glicirretico.

La glicirrizina, in virtù delle sue somiglianze strutturali con gli steroidi ed in particolare con l'aldosterone, ormone cortico-surrenalico ad azione mineralcorticoide, può provocare ipokaliemia, rabdomiolisi, ipertensione arteriosa e turbe ormonali; questi effetti si manifestano, generalmente, in seguito ad un abuso o ad un uso improprio della droga (es. somministrazione a gravi ipertesi).

### **Salice (*Salix alba*)**

Il *Salix alba* (Salice) viene ampiamente utilizzato in Fitoterapia per l'azione antinfiammatoria, analgesica ed antipiretica dei suoi principi attivi, i salicilati, composti che agiscono in qualità di "profarmaci" dell'acido salicilico.

I disturbi gastrointestinali prodotti dal *Salix alba* sono riconducibili alla presenza, nella corteccia, di elevate quantità di tannini, piuttosto che di acido salicilico ed alcool salicilico.

L'acido salicilico ha un'azione gastrolesiva diretta, ma è presente nella droga in

concentrazioni talmente basse da non provocare effetti collaterali di rilevanza clinica. Al contrario, il suo profarmaco, l'alcool salicilico, non solo non ha un'azione gastrolesiva diretta, ma sembra possedere un'azione riparatrice sulla mucosa gastrica. L'azione gastrolesiva indiretta dell'acido salicilico (presente come tale nella droga o derivante dall'attivazione ossidativa epatica dell'alcool salicilico), legata all'inibizione della biosintesi delle prostaglandine gastroprotettive, è decisamente inferiore a quella dei FANS di sintesi e, dunque, trascurabile.

### **Kava (*Kava kava*)**

'Kava' è il nome comune del *Piper methysticum*, pianta originaria delle isole del Sud Pacifico nota per le proprietà ansiolitiche del suo rizoma essiccato. 'Kava' è anche il nome di una bevanda tradizionalmente utilizzata nel Sud Pacifico durante le cerimonie religiose e sociali ed a scopo ricreativo.

Questo rimedio è in grado di indurre una significativa riduzione dell'ansia, con un effetto comparabile a quello degli ansiolitici di sintesi. Secondo una recente rassegna, il Kava sembra il solo fitoterapico utilizzato per il trattamento dell'ansia dotato di effetti significativi nell'uomo.<sup>7,8,9</sup>

In molti Paesi i prodotti a base di Kava sono stati ritirati dal commercio a scopo cautelativo in quanto numerosi casi di tossicità epatica in tutto il mondo sono stati associati al consumo di questa pianta.

I principi attivi alla base dell'azione tossica sugli epatociti non sono stati ancora individuati con certezza. Secondo alcuni Autori i principali responsabili sa-

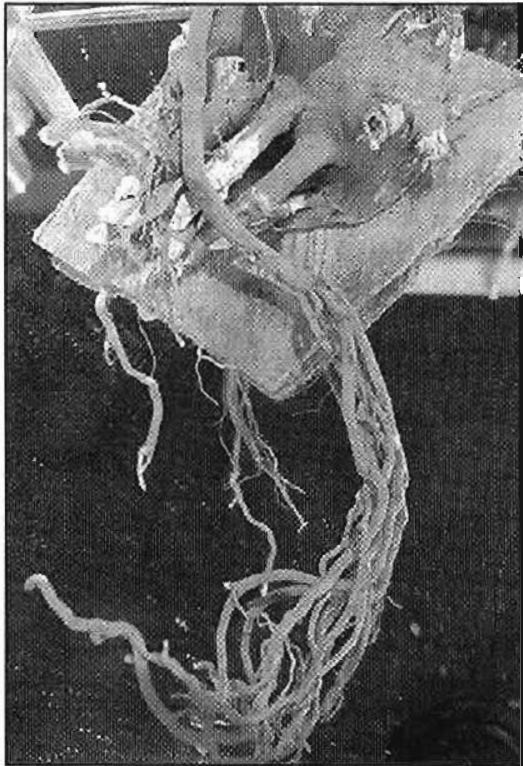


Fig. 6. - *Kava kava* (radice).

rebbero i kavapironi (o kavalattoni), responsabili anche delle proprietà farmacologiche e terapeutiche di questa pianta, mentre secondo altri l'azione epatotossica sarebbe riconducibile alla presenza, nei preparati commerciali, di alcaloidi epatotossici; ciò sarebbe la conseguenza di tecniche estrattive basate sull'impiego di solventi alcoolici ed acetoni in luogo del solvente acquoso tradizionale<sup>10,11</sup>, oppure all'utilizzo di materie prime di cattiva qualità, miste a scorze del fusto<sup>12</sup>.

Secondo Schulze et al., sulla base dei pochi casi ben documentati verificatisi in Germania ed in Svizzera, l'azione epatotossica di Kava sarebbe riconducibile ad una reazione idiosincrasica immuno-mediata, piuttosto che ad una tossicità diretta, soprattutto a dosi elevate.<sup>13</sup>

Da un'analisi approfondita dei dati riportati in letteratura, è emerso che la tossicità epatica della pianta è spesso legata ad un uso improprio dei preparati commerciali utilizzati e che, in ogni caso, il rapporto di causalità tra assunzione di Kava e comparsa di effetti indesiderati non può essere sempre stabilito con certezza.

Alla luce di queste considerazioni si comprende la necessità di una rilettura delle disposizioni che hanno portato ad un ritiro tempestivo, e presumibilmente non del tutto giustificato, dei prodotti commerciali a base di Kava, privando la Fitoterapia di uno dei suoi rimedi più rappresentativi ed efficaci.

#### **Cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*)**

La *Cimicifuga racemosa* (o *Actaea racemosa*) è una pianta ampiamente utilizzata dalla moderna Fitoterapia soprattutto per il trattamento della sindrome climaterica, grazie al contenuto in fitoestrogeni del suo fitocomplesso. Il rizoma della *Cimicifuga* è ricco soprattutto di formononetina, precursore metabolico della genisteina e della daidzeina, principi attivi della Soja, nota pianta ad azione estrogenica.

Il Ministero della Salute aveva recentemente disposto, con un Comunicato AIFA del 23 agosto 2006, il ritiro dal commercio a scopo cautelativo di tutti i rimedi fitoterapici contenenti *Cimicifuga*, in relazione ad un allarme da parte dell'EMEA per sospetta tossicità epatica.<sup>14</sup>

La sospensione cautelare dei prodotti commerciali a base di *Cimicifuga* appariva solo parzialmente giustificata dal numero e dalla gravità dei casi clinici di epatotossicità riscontrati; infatti, come si leggeva nel Comunicato AIFA, delle 42 segnalazioni di epatotossicità valuta-

te dal Comitato per i medicinali di origine vegetale, solo 4 avevano mostrato "un'associazione temporale tra l'inizio del trattamento con *Cimicifugae racemosae rhizoma* (Black Cohosh, root) e l'insorgenza della reazione epatica".

Successivamente, il Ministero della Salute, con una Nota del 1 febbraio 2007<sup>15</sup>, ha comunicato la riammissione al commercio dell'ingrediente *Cimicifuga racemosa* rizoma nel settore degli integratori alimentari, con l'obbligo di riportare in etichetta le seguenti avvertenze: "Non superare le quantità di assunzione indicate. Per l'uso del prodotto e per la durata della sua assunzione si consiglia di consultare il medico. Il prodotto non va comunque utilizzato in disfunzioni o malattie epatiche".



Fig. 7. - *Cimicifuga racemosa*.

Alla luce di quanto sopra detto si comprende l'importanza, anche nel caso dei farmaci di origine vegetale, di un attento e continuo monitoraggio degli effetti indesiderati.

La *Cimicifuga racemosa* fornisce, in questo senso, un esempio emblematico di come la Fitovigilanza consenta di raccogliere elementi di valutazione essenziali, sulla base dei quali gli organi governativi possono decidere di disporre il ritiro cautelativo di una droga potenzialmente tossica o, al contrario, alla luce di nuove acquisizioni sul profilo di sicurezza, la sua riammissione al commercio.

### Conclusioni

Nel 1500 Paracelso era solito ripetere ai suoi studenti: "Tutto è veleno, niente è veleno", intendendo dire con ciò che la giusta dose differenzia un farmaco da un veleno.

Questo concetto, spesso ribadito per i farmaci di derivazione sintetica, è valido, in realtà, anche per i principi attivi di origine naturale.

Dal momento che moltissime piante contengono principi attivi in grado di produrre delle modificazioni biologiche e che, quindi, per definizione, sono dotate di attività farmacologiche, si comprende come il numero di rimedi vegetali potenzialmente in grado di produrre effetti indesiderati, soprattutto in seguito ad un uso improprio, sia molto elevato.

La breve rassegna di piante contenuta in queste pagine non ha pertanto alcuna pretesa di rappresentare un elenco esauriente.

Al contrario essa ha lo scopo di descrivere gli effetti avversi più rappresentativi

dei prodotti fitoterapici maggiormente conosciuti ed utilizzati, con l'obiettivo di rendere l'utente finale consapevole del fatto che anche rimedi correntemente ritenuti "innocui" possono indurre la comparsa di reazioni avverse, anche gravi.

A questo proposito si ribadisce il ruolo educativo del medico e del farmacista, figure professionali esperte in grado di indirizzare il paziente/cliente verso un corretto utilizzo dei medicinali di origine vegetale, scongiurando il pericolo di una automedicazione "incontrollata", spesso causa di effetti indesiderati dotati di rilevanza clinica.

#### RIASSUNTO

RICCIUTI S., CARDINI C., RINDONE M.: *Rassegna dei principali effetti avversi delle piante medicinali più diffuse.*

Il crescente interesse verso le medicine non convenzionali e la vasta diffusione di prodotti fitoterapici, anche attraverso canali di vendita diversi dalla farmacia, incoraggiano la pratica dell'automedicazione, con conseguente aumento delle reazioni indesiderate (ADRs).

Le ADRs da prodotti fitoterapici derivano spesso dalla presenza di principi biologicamente attivi e dalla loro possibile interazione con farmaci tradizionali od alimenti. Talora, derivano da un utilizzo non corretto, a causa di dosaggi elevati, lunghi trattamenti o presenza di condizioni patologiche o fisiologiche come gravidanza, pediatria e geriatria. In aggiunta, le ADRs possono essere una conseguenza della scelta di droghe sofisticate o adulterate o di droghe contenenti contaminanti chimici o biologici.

Questo articolo contiene una rassegna non esauriente delle ADRs dovute alle piante medicinali più utilizzate, incluse le piante contenenti furano- e pirano-cumarine, antrachinoni, lattoni sesquiterpenici, oli essenziali e principi attivi ad azione anticoagulante. Sono, inoltre, incluse altre ADRs da piante medicinali, come l'epatotossicità da *Kava* e *Cimicifuga racemosa*.

#### BIBLIOGRAFIA

1. RICCIUTI S., CARDINI C.: *Le cumarine: profilo farmacologico e terapeutico.* Il Policlinico Sez. Prat., 2004; **111**: 181-194.
2. RUSSO A., CAPUTI A.P.: *Eventi indesiderati da erbe medicinali nel corso di interventi chirurgici.* In: *Farmacovigilanza. Normative italiane e aggiornamenti scientifici.* Una proposta della sezione di Farmacologia clinica della Società Italiana di Farmacologia, a cura della Fondazione Gianfranco Ferro. Sezione di Fitovigilanza: reazioni avverse da erbe medicinali, [www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza](http://www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza).
3. RICCIUTI S., CARDINI C.: *Fitoterapia: principi attivi delle droghe e loro impiego in terapia.* Il Policlinico Sez. Prat., 2006; **113**: 21-34.
4. PAULSEN E.: *Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics.* Contact Dermatitis, 2002; **47**(4): 189-98.
5. REIDER N., KOMERICKI P., HAUSEN B.M., FRITSCH P., ABERER W.: *The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (Arnica montana L.) and marigold (Calendula officinalis L.).* Contact Dermatitis, 2001; **45**(5): 269-72.
6. FASSINA G.: *Lezioni di Farmacognosia. Droghe vegetali.* CEDAM, Padova, 1992.
7. RICCIUTI S., CARDINI C.: *Piper methysticum (kava): profilo farmacologico e terapeutico.* Il Policlinico Sez. Prat., (in stampa).
8. ERNST E.: *Herbal remedies for anxiety – a systematic review of controlled clinical trials.* Phytomedicine, 2006; **13**: 205-8.
9. PITTLER M.H., ERNST E.: *Kava Extract for Treating Anxiety.* In: *The Cochrane Library, Issue 1.* Oxford: 2002. [Opera citata da: Ernst, 2006].
10. CURRIE B.J., CLOUGH A.R.: *Kava hepatotoxicity with Western herbal products: does it occur with traditional kava use?* Med J Aust, 2003; **178**: 421-2.
11. MOULDS R.F.W., MALANI J.: *Kava: herbal panacea or liver poison?* Med J Aust, 2003; **178**: 451-3.
12. TANG C.S., DRAGULL K., NERURKAR P.: *Fighting to save Hawaii's Kava industry.* CAM Magazine, 2003; May: 6.
13. SCHULZE J., RAASCH W., SIEGERS C.-P.: *Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions – a case study.* Phytomed, 2003; **10**: 68-73.
14. COMUNICATO AIFA DEL 23/08/2006: *Cimicifugae racemosae rhizoma (Black Cohosh, root) – Gravi reazioni epatiche.*
15. NOTA DEL MINISTERO DELLA SALUTE DEL 01/02/2007: *Cimicifuga racemosa rhizoma.*