

# **Il problema delle interazioni farmacologiche delle fitomedicine**

---

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

---

*Estratto da*

IL POLICLINICO - Sez. Pratica

Vol. 114 - Numero 3 - 31 Marzo 2007

EDIZIONI LUIGI POZZI - ROMA

## Il problema delle interazioni farmacologiche delle fitomedicine

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

### The pharmacological interactions of the phytomedicines.

Phytomedicines are complex mixtures of compounds, including both active moieties and other constituents, which can interact with several drugs.

The most studied case is the one concerning st. John's worth, used in the treatment of mild to moderate depression. This plant can alter the liver metabolism of many drugs; in particular, several interactions with antidepressants and tryptans, leading to an increase in serotonergic effects, have been described, as well as interactions with warfarin, oral contraceptives, digoxin and antiretroviral drugs with subsequent reduction in their efficacy.

Drug interactions can be pharmacokinetic and pharmacodynamic. The first ones occur mainly during metabolism and consist in enzyme induction and inhibition, while the second ones are related to drugs mechanism of action.

As far as pharmacokinetic interactions are concerned, it is well known that many phytomedicines can influence the activity of cytochrome p450 isoenzymes. Moreover, many studies have shown that natural products can modulate P-glycoprotein, a membrane protein extruding xenobiotics which is mainly expressed in the intestine.

The phenomenon of drug interactions is particularly relevant for patients receiving polypharmacy. Hence the importance for prescribing physician to know every single drug the patient is receiving, including phytomedicines.

**KEY WORDS:** Cytochrome p450, Drug interactions, Phytomedicines, P-glycoprotein, St. John's worth.

\* Farmacista - Vice presidente S.I.FIT. 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).

Dott.ssa Michol Rindone, Via Baracchini 1, 20123 Milano.

## Introduzione

Un'interazione tra farmaci si verifica quando la risposta farmacologica o clinica alla somministrazione contemporanea di due o più medicinali è diversa da quella attesa sulla base degli effetti noti dei due o più farmaci somministrati singolarmente, o, più semplicemente, quando gli effetti di un farmaco vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco.

In ogni caso, l'azione di due o più farmaci somministrati contemporaneamente o in tempi ravvicinati può avvenire in modo indipendente o può portare ad un potenziamento (solo uno dei due farmaci esercita l'effetto, il secondo lo potenzia), ad un effetto sinergico (i due farmaci esercitano lo stesso effetto ma con meccanismi diversi e l'effetto finale è superiore alla somma algebrica delle risposte individuali) o alla diminuzione (effetto antagonista) dell'effetto di uno o più di essi, o provocare una reazione nuova e inaspettata.

L'incidenza delle interazioni clinicamente rilevanti è molto difficile da valutare e i pochi studi disponibili danno risultati spesso contrastanti o difficilmente confrontabili. Inoltre, la maggior parte di essi fa riferimento più che alle interazioni che hanno provocato un problema clinicamente rilevante, a quelle "potenziali", ovvero prevedibili a partire dalle proprietà farmacologiche dei farmaci coinvolti, ma che non necessariamente hanno poi determinato un problema clinico per i pazienti esposti ai farmaci in questione.

### Fattori che possono determinare le interazioni

Perché un'interazione tra farmaci si verifichi, oltre alla contemporanea som-

ministrazione di due farmaci entrano in gioco vari fattori legati:

- ai singoli farmaci: dosi impiegate, modalità di somministrazione, proprietà farmacocinetiche, intervallo con cui i diversi farmaci vengono somministrati, durata della terapia;
- alle caratteristiche del paziente: età, stato di salute, presenza di polipatologie, assunzione;
- di altre terapie non note o non segnalate dal paziente al medico (ad esempio assunzione di farmaci da banco, prodotti fitoterapici), compliance, predisposizione individuale;
- all'ambiente (*setting*) in cui i farmaci sono prescritti (ambulatori, ospedali, case di riposo);
- alla capacità del medico di riconoscere e diagnosticare un'interazione tra farmaci.

Gli effetti di un'interazione tra farmaci possono comportare la perdita di efficacia di uno dei due farmaci oppure la comparsa di effetti collaterali, in alcuni casi anche gravi. Entrambi gli effetti possono avere conseguenze dirette sulla salute del paziente. Infatti, può venire meno l'effetto terapeutico di un farmaco su una malattia: si pensi ad esempio al rischio a cui si espone un cardiopatico o un iperteso se a seguito di un'interazione vengono meno gli effetti della digitale o dell'antipertensivo, oppure alla mancata risposta terapeutica ad alcuni antibiotici la cui azione viene inibita o ridotta dall'interazione (per esempio con un antiacido, o con il ferro). Può invece essere potenziato l'effetto di un farmaco, aumentando così il rischio di effetti collaterali; si pensi al rischio di emorragie provocato dalla contemporanea assunzione di un anticoagulante orale e di un antinfiammatorio non ste-

roideo per il trattamento di una sindrome artrosica, oppure al rischio di gravi aritmie cardiache in seguito all'assunzione di un antistaminico, come astemizolo o terfenadina, insieme ad un calcio antagonista o ad un antimicotico<sup>1</sup>.

Il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci il cui uso è più comune, ad esempio quelli per le malattie cardiovascolari o per i disturbi dell'apparato muscoloscheletrico, quelli per i disturbi neuropsichici o quelli che vengono assunti cronicamente (ad esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, alcuni antinfiammatori e antidolorifici, gli antidepressivi, gli ansiolitici, gli antipertensivi e gli ipocolesterolemizzanti).

### **Interazioni tra fitoterapici e farmaci di sintesi**

I prodotti naturali comunemente utilizzati nella maggior parte dei casi sono di solito miscele complesse di composti assai differenti tra loro. Sia i principi attivi che gli altri costituenti presenti nella miscela possono dare luogo ad interazioni con varie classi di farmaci, considerando anche la crescente diffusione dei prodotti contenenti piante medicinali.

Il caso meglio studiato e conosciuto è quello dell'*hypericum perforatum* (iperico, o Erba di San Giovanni) e utilizzato per il trattamento della depressione di grado lieve o moderato. Da studi recenti<sup>2</sup> è stato dimostrato che l'iperico può interagire con diversi farmaci alterandone il metabolismo a livello epatico. In particolare, sono state descritte interazioni con diversi antidepressivi (fluoxe-

tina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, trazodone, sertralina e nefazodone), con i triptani (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan), provocando un aumento degli effetti serotoninergici (agitazione, tremori, disturbi cognitivi, ipertensione arteriosa), con il warfarin, riducendone l'efficacia, con i contraccettivi orali, riducendone l'effetto e aumentando il rischio di gravidanze non desiderate, con la digossina e con alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'AIDS.

Nella tabella riportata in fondo al capitolo vengono sintetizzate le principali interazioni riscontrate nell'uomo in seguito all'assunzione contemporanea di fitoterapici e farmaci convenzionali. Mentre alcune di queste interazioni hanno avuto uno scarso significato clinico, come ad esempio l'interazione tra iperico e fexofenadina o tra gomma guar e fenossimetilpenicillina, altre hanno provocato seri problemi se non addirittura la morte del paziente; a titolo di esempio, l'interazione tra mirtillo rosso americano e warfarin, che ha causato morte in seguito a disordini della coagulazione<sup>3</sup>, l'interazione tra iperico e ciclosporina, che ha determinato numerosi casi di rigetto d'organo dovuti ad una diminuzione dei livelli plasmatici dell'immunosoppressore, o la già citata interazione tra iperico ed antidepressivi, che può determinare una sindrome serotoninergica potenzialmente fatale negli anziani.

È interessante notare come il farmaco di sintesi maggiormente coinvolto nelle interazioni con fitoterapici sia il warfarin; questo dimostra che quando il monitoraggio dei farmaci avviene di routine, come nel caso del warfarin, è molto probabile identificare interazioni farmacologiche che non verrebbero altrimenti segnalate<sup>4</sup>.

L'esame della letteratura porta ancora ad un'altra considerazione: le interazioni tra farmaci convenzionali e fitoterapici vengono prevalentemente segnalate da casi clinici (*case reports*). Queste segnalazioni però sono spesso incomplete e pertanto non consentono di stabilire una relazione certa tra l'associazione fitoterapico/farmaco di sintesi e gli effetti indesiderati o tossici osservati.

Inoltre si deve tenere presente che, anche se ben documentato, il singolo caso clinico non costituisce di per sé mai una prova definitiva, perché un evento avverso può verificarsi anche per cause indipendenti dalla somministrazione di più sostanze farmacologicamente attive. La prova certa potrebbe essere la risomministrazione (*rechallenge*) dei prodotti che si suppone abbiano causato la reazione avversa, ma questo non è quasi mai consentito per ragioni etiche.

Pertanto, un'interazione fitoterapico/farmaco si considera "affidabile" se documentata da più casi clinici, come ad esempio l'interazione tra iperico e ciclosporina.

### Meccanismi alla base delle interazioni

Le interazioni, i cui meccanismi in genere non sono completamente noti, avvengono a livelli multipli, da quello più generale (la funzionalità di un sistema), a quelli più specifici e selettivi (legame proteico, interazione a livello recettoriale), e si distinguono in **farmacocinetiche** e **farmacodinamiche**. Le prime vanno distinte in:

- interazioni nell'assorbimento dei medicinali a livello gastrointestinale;
- interazioni a livello del legame dei principi attivi con le proteine plasmatiche;

- interazioni a livello dei processi di metabolizzazione (induzione/inibizione enzimatica);
- interazioni a livello dell'escrezione dei principi attivi e dei metaboliti.

Le interazioni farmacodinamiche sono invece quelle che si verificano a livello recettoriale (ad esempio la competizione per lo stesso recettore), dell'organo bersaglio o del sistema fisiologico e danno luogo a variazioni funzionali, che possono influenzare la risposta ad altri farmaci.

### Interazioni farmacocinetiche

Le interazioni farmacocinetiche si verificano durante la fase di assorbimento, distribuzione, metabolismo (biotrasformazione) ed eliminazione del medicamento. Dal punto di vista clinico, le interazioni più significative sono quelle che si verificano a livello dei processi di metabolizzazione (induzione/inibizione enzimatica). Tali interazioni si realizzano prevalentemente nel fegato, organo la cui funzione è quella di trasformare le sostanze liposolubili in sostanze idrosolubili onde facilitarne l'escrezione. Le reazioni metaboliche che presiedono alla degradazione dei farmaci si distinguono in reazioni di fase 1 (ossidazione, riduzione, idrolisi) e reazioni di fase 2 (generalmente reazioni di coniugazione). La reazione ossidativa è catalizzata da sistemi enzimatici farmaco-metabolizzanti legati alle membrane cellulari e contenenti il citocromo P450 (CYP450), una famiglia di enzimi caratterizzata da isoforme e sottofamiglie eterogenee le cui differenze sono dovute a modificazioni delle sequenze di aminoacidi nelle catene proteiche. Le interazioni più comuni sono quelle nelle quali i prodotti vegetali possono inibire (inibitori) o indurre (induttori) gli enzimi del CYP450.

#### INDUZIONE ENZIMATICA

Nell'induzione enzimatica si ha una più veloce degradazione metabolica del farmaco in seguito alla somministrazione precedente o contemporanea del fitoterapico. L'induzione richiede un tempo relativamente più lungo per manifestarsi (in genere 2-3 settimane) in quanto è necessaria la biosintesi *ex novo* degli enzimi. La conseguenza della induzione enzimatica consiste in una diminuita efficacia del farmaco convenzionale che viene compensata con un aumento della dose giornaliera: si viene, così, a creare una situazione potenzialmente pericolosa in quanto qualora si sospendesse la somministrazione del fitoterapico (agente induttore) senza una contemporanea riduzione della dose del farmaco convenzionale, si potrebbe avere la comparsa di reazioni avverse anche di una certa gravità<sup>4</sup>. Un classico induttore degli enzimi del citocromo P450 è l'iperico. Numerosi studi clinici hanno documentato l'abilità di questa droga vegetale, somministrata per almeno due settimane, di indurre la sintesi epatica degli enzimi dell'isoforma più importante (responsabile del metabolismo di numerosi farmaci) del citocromo P450, ovvero il CYP3A4. L'iperforina, uno dei componenti dell'iperico, sembra il principale responsabile di questa attività. L'aglio costituisce un altro esempio di droga vegetale in grado di indurre la sintesi epatica dell'isoforma 3A4<sup>7</sup>.

#### INIBIZIONE ENZIMATICA

Al contrario, nella inibizione enzimatica si ha un vero e proprio blocco dell'attività di un enzima e pertanto il farmaco convenzionale verrà metabolizzato in misura inferiore con conseguente accumulo, persistenza dell'effetto farma-

cologico e potenziale comparsa di reazioni avverse. L'esempio più noto ci viene offerto dalla dieta: l'utilizzo simultaneo del succo di pompelmo (*Citrus paradisi*) e di alcuni farmaci convenzionali aventi un elevato metabolismo epatico determina un incremento della concentrazione del farmaco nel plasma, con conseguente intensificazione degli effetti farmacologici e possibile comparsa di reazioni avverse, anche drammatiche. I costituenti del succo di pompelmo responsabili della inibizione enzimatica sono le furanocumarine (per es. la bergamottina ed i suoi derivati) ed i prodotti di dimerizzazione delle furanocumarine. Tuttavia, la curarina (1,2-benzopirone) e le altre sostanze cumariniche non possiedono generalmente attività anticoagulante; esse sono state spesso confuse con il farmaco warfarina. In alcuni casi, tuttavia, alcune curarine (come la 4-idrossicumarina) possono essere convertite in composti anticoagulanti, come il dicumarolo<sup>4</sup>.

Tra i prodotti vegetali che notoriamente inibiscono gli enzimi epatici, citiamo il mirtillo rosso americano (*Vaccinium macrocarpon*). L'aumento della concentrazione plasmatica della warfarina in seguito alla contemporanea somministrazione di mirtillo rosso americano determina un aumento dell'effetto anticoagulante della warfarina, potenzialmente letale.

#### **Ruolo della glicoproteina P nelle interazioni fitoterapico/farmaco convenzionale**

La glicoproteina P è una glicoproteina di membrana fosforilata codificata dal gene umano MDR1 (*multidrug resistance*)<sup>5</sup>. Essa svolge un ruolo importante nei fenomeni di resistenza associati alla

chemioterapia. Infatti, questa glicoproteina agisce con un meccanismo di pompa determinando l'espulsione dei farmaci antitumorali dalle cellule tumorali, con conseguente riduzione della concentrazione intracellulare. La glicoproteina P è espressa in un gran numero di tessuti, non solo nelle cellule tumorali, ed è responsabile della distribuzione sistemica di farmaci, tossine e sostanze cancerogene nei vari organi (intestino, fegato, rene, cervello, ecc.). In tutti questi tessuti sembra svolgere una funzione protettiva, modulando il trasporto transepiteliale di sostanze endogene o esogene.

Data la sua distribuzione nei tessuti la glicoproteina P può svolgere un ruolo importante nei meccanismi di assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci. A livello intestinale la glicoproteina P limita il trasporto dal lume intestinale alle cellule epiteliali (riducendo in tal modo l'assorbimento), mentre la sua induzione a livello renale determina un aumento dell'escrezione urinaria. Diversi studi hanno dimostrato che alcune sostanze vegetali sono in grado di modulare l'attività della glicoproteina P. Nella maggior parte dei casi si tratta di studi in vitro, eccezion fatta per l'iperico ed il succo di pompelmo, la cui attività modulante (induzione per l'iperico e inibizione per il succo di pompelmo) è stata dimostrata in studi clinici su volontari sani. L'insieme di questi studi ha messo in luce la possibilità di interazioni fitoterapici/farmaci convenzionali mediate dalla glicoproteina P. Tra queste, vale la pena di ricordare gli effetti dell'iperico sul trasporto della digossina<sup>8</sup> e dell'aglio su quello del saquinavir. Inoltre, è anche opportuno ricordare che esiste uno stretto legame tra alcuni substrati inibitori degli enzimi del citocromo P450 e quelli della glicoproteina P.

Pertanto, l'associazione di questi due meccanismi può spiegare numerose interazioni farmacocinetiche tra fitoterapici e farmaci convenzionali.

### Interazioni farmacodinamiche

Le interazioni di tipo farmacodinamico avvengono a livello recettoriale e non comportano modificazioni farmacocinetiche.

Queste possono avvenire:

- in modo diretto, competitivo;
- in modo indiretto, non competitivo.

Le interazioni farmacodinamiche di tipo diretto avvengono quando un farmaco convenzionale e uno o più componenti attivi del fitoterapico agiscono sullo stesso recettore o sistema enzimatico. Il risultato di questa interazione è un aumento dell'effetto farmacologico (effetto maggiorativo, che può essere "additivo", per sommazione, o più raramente, "sinergico", per potenziamento), oppure una diminuzione o addirittura l'annullamento dell'intensità e della durata dell'effetto farmacologico. Un esempio dell'aumento dell'effetto farmacologico è costituito dall'interazione tra iperico, che inibisce la ricaptazione della serotonina, e i farmaci antidepressivi, che agiscono sul sistema serotoninergico, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Quest'interazione può provocare, in alcuni casi, una sindrome serotoninergica caratterizzata da ansia, agitazione, confusione, variazioni della pressione arteriosa, midriasi, ipertermia, mioclonie, rigidità, disturbi della coscienza, crisi convulsive, coma e insufficienza renale. La sindrome, che può avere esito fatale negli anziani, è il risultato dell'accumulo di serotonina in alcune aree cerebrali.

Un esempio di effetto antagonistico è invece dato dall'interazione tra la kava (*Piper methysticum*) e la levodopa. Infatti, alcuni kavapironi presenti nella kava possiedono proprietà antidopaminergiche e pertanto possono ridurre l'efficacia della levodopa<sup>2</sup>. Così pure i fitoterapici ricchi di vitamina K, come il thè verde, possono diminuire l'effetto anticoagulante della warfarina, specialmente quando assunti in modo abituario.

Le interazioni farmacodinamiche di tipo indiretto si verificano quando farmaci convenzionali e componenti attivi del fitoterapico influenzano lo stesso sistema fisiologico determinando una riduzione o un incremento della risposta farmacologica. Per esempio, i fitoterapici che contengono sostanze ad attività antiaggregante piastrinica o che contengono sostanze anticoagulanti possono aumentare l'effetto degli anticoagulanti orali o dei farmaci antiaggreganti piastrinici, con conseguente rischio di sanguinamento o emorragia. L'aglio (*Allium sativum*), il ginkgo (*Ginkgo biloba*) e lo zenzero (*Zingiber officinale*) sono esempi di prodotti vegetali ad attività antiaggregante piastrinica, per i quali esistono in letteratura casi clinici di interazione farmacologica con farmaci convenzionali antiplastrinici (per es. aspirina) o anticoagulanti (per es. warfarina o fenprocumone)<sup>2</sup>.

Inoltre si ritiene che le cumarine, sostanze presenti in diversi prodotti vegetali, possono, allo stesso modo, aumentare l'effetto anticoagulante o antiplastrinico dei farmaci convenzionali. Tra le varie piante medicinali, quella meglio caratterizzata dal punto di vista delle interazioni farmacologiche è l'iperico.

### Iperico (*Hypericum Perforatum*)

Tra le interazioni erbe-farmaci mediate anche da glicoproteina P, citiamo quella che vede protagonista l'iperico. Negli ultimi cinque anni, questa pianta è stata largamente utilizzata sia negli Stati Uniti che in Europa. Dall'analisi di varie segnalazioni riportate in letteratura è emersa la possibile occorrenza di un aumento nella concentrazione plasmatica di vari farmaci, tra cui ad esempio la fexofenadina, in presenza della concomitante assunzione di iperico. Al contrario, l'assunzione prolungata di fitoterapici a base di iperico può risultare in concentrazioni sub-terapeutiche di alcuni farmaci<sup>5</sup>. Diversi studi hanno evidenziato ad esempio una riduzione notevole nella concentrazione plasmatica di alcuni antivirali, tra cui saquinavir e indinavir<sup>6</sup>. Tale diminuzione può portare allo sviluppo di resistenze e all'insuccesso della terapia farmacologica nei pazienti con HIV. La riduzione dei livelli plasmatici degli antivirali è stata attribuita all'induzione da parte dell'iperico dell'espressione della glicoproteina P e del CYP3A4. Studi *in vivo* sul ratto hanno anche indicato che l'esposizione a lungo termine (14 giorni) a iperico induce l'espressione del gene MDR1 nelle cellule intestinali. Il fenomeno è stato anche studiato in volontari sani e su linfociti periferici di pazienti in terapia con iperico per 16 giorni.

Una diminuzione dei livelli plasmatici o riduzione clinicamente significativa dell'efficacia in co-somministrazione con preparazioni a base di *hypericum perforatum* è stata osservata con warfarin, ciclosporina, teofillina e digossina.

Sono stati anche riportati casi di ripresa del ciclo mestruale, con perdita dell'effetto anticoncezionale, quando prepa-

razioni a base di iperico sono state somministrate insieme a contraccettivi orali. Questi dati suggeriscono che le preparazioni a base di hypericum perforatum inducono una vasta gamma di enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, come ad esempio il citocromo P450 1A2, 3A4 e 2C9. Le preparazioni a base di iperico, quindi, non dovrebbero essere associate a farmaci ampiamente metabolizzati da questi enzimi. Inoltre, l'uso concomitante di preparazioni a base di hypericum perforatum con antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina è sconsigliato, in virtù delle possibili interazioni farmacodinamiche.

Sebbene, infine, gli studi su volontari sani non abbiano dimostrato interazioni con alcool, si raccomanda di evitare l'alcool durante il trattamento.

Le principali interazioni farmacologiche dell'iperico sono riportate nella Tabella I sottostante, assieme ad altri esempi relativi alle piante più comunemente assunte (da Capasso et al., 2006).

### Conclusioni

Concludiamo questa breve rassegna delle principali interazioni tra i fitoterapici e i farmaci di sintesi, che non ha alcuna

TABELLA I

Droga (pianta)	Farmaco	Effetto interazione	Possibile meccanismo
Iperico	Ciclosporina	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450 e glicoproteina P (P-gp)
	Digossina	↓ livelli plasmatici	Induzione P-gp
	Fexofenadina	↑ livelli plasmatici	Variazioni espressione P-gp
	Indinavir	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450
	Inibitori ricaptazione serotonina	Sindrome serotoninergica	Effetto additivo sulla ricaptazione serotonina
	Simvastatina	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450 e P-gp
	Tacrolimus	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450 e P-gp
	Teofillina	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450
	Verapamile	↓ livelli plasmatici	Induzione CYP450 a livello intestinale (metabolismo presistemico)
Thè verde	Warfarina	↓ anticoagulante	Induzione CYP450 Antagonismo dell'azione della warfarina da parte della vitamina K, presente nel thè
	Warfarina	↓ anticoagulante	
Riso rosso fermentato ( <i>Monascus purpureus</i> )	Ciclosporina	Rabdomiolisi	Interferenza a livello degli enzimi epatici del citocromo
Mirtillo rosso americano	Warfarina	↑ anticoagulante	Inibizione CYP450
Soia ( <i>Glycine max</i> )	Warfarina	↓ anticoagulante	Non conosciuto

pretesa di rappresentare una trattazione esauriente data la notevole complessità dell'argomento, con alcuni suggerimenti utili per un uso più sicuro dei farmaci e per prevenire possibili problemi.

Innanzitutto, occorre essere consapevoli che, maggiore è la quantità di farmaci utilizzati, maggiore è il rischio di interazioni e di effetti indesiderati. Quindi, un uso razionale ed mirato dei farmaci può costituire la prima regola di prevenzione delle interazioni. Per molti disturbi, qualora risulti possibile, è meglio modificare certe cattive abitudini alimentari o di vita piuttosto che far ricorso ai farmaci.

Per i soggetti che in seguito a malattie croniche o polipatologie sono costretti ad assumere molti medicinali, l'aggiunta di un altro farmaco, da automedicazione od anche se prescritto da uno specialista, può costituire un rischio.

È quindi sempre essenziale che il medico curante sia a conoscenza di tutti i farmaci che il paziente assume.

Occorre in particolare ricordarsi che alcuni alimenti, come il succo di pompelmo, possono interagire con diversi farmaci, e pertanto evitare l'uso di tali alimenti in corso di terapie farmacologiche.

Occorre, infine, che il medico si sensibilizzi nei confronti della farmacovigilanza, applicata anche ai fitoterapici, segnalando ogni caso in cui si sospetti una relazione di causalità tra un prodotto naturale e un evento avverso osservato.

In quest'ottica, la fitofarmacovigilanza, se ben condotta, consentirà di distinguere la reale tossicità del fitoterapico, dovuta alla specifica attività farmaco-tossicologica del prodotto, da quella provocata da interazioni fitoterapico/farmaco

convenzionale, o dalla scarsa qualità del prodotto fitoterapico in questione. Ciò permetterà di individuare prodotti fitoterapici realmente pericolosi e di differenziarli da quelli, opportunamente standardizzati secondo le indicazioni di un organismo nazionale, che possono considerarsi sicuri.

#### RIASSUNTO

RICCIUTI S., CARDINI C., RINDONE M.: *Il problema delle interazioni farmacologiche delle fitomedicine.*

I fitoterapici sono miscele complesse di composti assai differenti tra loro. Sia i principi attivi che gli altri costituenti della miscela possono dare luogo ad interazioni con varie classi di farmaci.

Il caso meglio studiato e conosciuto è quello dell'*Hypericum perforatum*, utilizzato nel trattamento della depressione di grado lieve o moderato. Da studi recenti è stato dimostrato che l'iperico può interagire con diversi farmaci alterandone il metabolismo a livello epatico. In particolare, sono state descritte interazioni con diversi antidepressivi e con i triptani, provocando un aumento degli effetti serotoninergici, con il warfarin e i contraccettivi orali, riducendone l'efficacia, oltre che con la digossina e alcuni farmaci antivirali.

Le interazioni, i cui meccanismi non sono sempre completamente noti, si distinguono in farmacocinetiche e farmacodinamiche. Le prime sono principalmente legate ai processi di metabolizzazione (induzione e inibizione enzimatica), mentre le seconde sono legate al meccanismo d'azione responsabile degli effetti farmacologici e terapeutici di alcuni principi attivi vegetali.

Nell'ambito delle interazioni farmacocinetiche, è ormai ben noto che varie sostanze naturali possono modificare l'attività degli enzimi farmacometabolizzanti, quali il citocromo p450. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che alcune sostanze vegetali sono in grado di modulare l'attività della glicoproteina P, una glicoproteina di membrana espressa soprattutto a livello intestinale preposta all'estruzione degli xenobiotici.

Il fenomeno delle interazioni farmacologiche è rilevante soprattutto per i pazienti in politerapia, ed è dunque molto importante che il medico sia a conoscenza di tutti i farmaci assunti dal paziente, inclusi i fitoterapici.

#### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. GARATTINI S., NOBILE: *Interazioni fra farmaci*. Pavia: Selecta Medica, 2001.
  2. IZZO A.A., ERNST E.: *Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: A systematic review*. *Drugs*, 2001; **61**: 2163-2175.
  3. SURVARNE R., PIRMOHAMED M., HANDERSON L.: *Possible interaction between warfarin and cranberry juice*. *Br Med J*, 2003; **327**: 1454.
  4. CAPASSO F., BORRELLI F., CASTALDO S., GRANDOLINI G.: *Fitofarmacovigilanza, vigilanza sulla sicurezza dei prodotti fitoterapici*. Milano: Springer, 2006.
  5. RINDONE M.: *Alla ricerca di substrati e inibitori delle pompe MDR (Multi-Drug Resistance)*. *Natural*, 2006; 1-74.
  6. PISCITELLI S.C., et al.: *Indinavir concentrations and St. John's Worth*. *Lancet*, 2002; **335**(9203): 547-548.
  7. ZHOU S., GAO Y., et al.: *Interactions of herbs with cytochrome P450*. *Drug Metab Rev*, 2003; **35**: 35-98.
- JOHNE A., BROCKMOLLER J., et al.: *Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's Worth*. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; **66**: 338-345.