

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE  
APPLICATE**

TESI DI LAUREA

INTERAZIONI DI RILEVANZA CLINICA TRA PRODOTTI  
FITOTERAPICI E FARMACI:  
*Hypericum perforatum* L. E POSSIBILI RISCHI

**RELATORE:** Prof.ssa Gabbia Daniela

**LAUREANDO:** Vaccaretti Vanessa

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>CAPITOLO 1 – HDI (HERBS - DRUGS INTERACTIONS)</b> .....	3
<b>1.1 Interazioni farmacologiche</b> .....	3
1.1.1 Tipi di interazione e meccanismi .....	5
1.1.1.1 <i>Interazioni farmacocinetiche</i> .....	5
1.1.1.2 <i>Interazioni farmacodinamiche</i> .....	9
<b>1.2 Interazioni tra farmaci e cibo</b> .....	10
1.2.1 <i>Succo di pompelmo</i> .....	10
1.2.2 <i>Cibi ricchi di tiramina</i> .....	11
<b>1.3 Interazioni tra farmaci ed erbe medicinali</b> .....	11
<b>1.3.1. La percezione nella popolazione delle interazioni tra farmaci e prodotti fitoterapici: indagine conoscitiva sui pazienti dei Medici della Medicina Generale</b> .....	12
<b>1.3.2 HDI clinicamente rilevanti</b> .....	15
1.3.2.1 <i>Matricaria recutita</i> L.....	16
1.3.2.2 <i>Ginkgo biloba</i> L.....	16
1.3.2.3 <i>Panax quinquefolius</i> L.....	16
1.3.2.4 <i>Mentha x piperita</i> L.....	17
1.3.2.5 <i>Valeriana officinalis</i> L.....	17
<b>1.3.3 Combinazione delle terapie convenzionali e complementari in diverse patologie: possibili rischi di interazione</b> .....	18
1.3.3.1 <i>Cancro</i> .....	18
1.3.3.2 HIV/AIDS .....	19
1.3.3.3 Asma e allergie.....	20
<b>1.3.4 Piante sconsigliate per popolazioni specifiche di pazienti</b> .....	20
<b>CAPITOLO 2 - <i>Hypericum perforatum</i> L. E RISCHI PER LA SALUTE</b> .....	24
<b>2.1 Descrizione botanica</b> .....	24
<b>2.2 Storia e tradizioni</b> .....	26
<b>2.3 Profilo fitochimico</b> .....	26
<b>2.4 Attività e proprietà farmacologiche</b> .....	27
2.4.1 Proprietà antibatteriche e antivirali.....	27
2.4.2 Proprietà antitumorali .....	28
2.4.3 Proprietà antiossidanti e neuro-protettive .....	29
<b>2.5 La depressione e <i>H. perforatum</i> L.</b> .....	29

2.5.1 Attività antidepressiva di <i>H. perforatum</i> L. ....	30
2.5.2. Dosi .....	32
<b>2.6 Effetti indesiderati</b> .....	<b>33</b>
<b>2.7 Interazioni farmacologiche</b> .....	<b>34</b>
<b>2.7.1 Meccanismi di interazione</b> .....	<b>34</b>
<b>2.7.2 Esempi di farmaci che interagiscono con <i>H. perforatum</i> L.</b> .....	<b>35</b>
2.7.2.1 <i>Farmaci antidepressivi</i> .....	35
2.7.2.2 <i>Farmaci immunosoppressori</i> .....	36
2.7.2.3 <i>Contraccettivi orali</i> .....	36
2.7.2.4 <i>Farmaci anticoagulanti</i> .....	37
2.7.2.5 <i>Farmaci antitumorali</i> .....	38
2.7.2.6 <i>Anestetici</i> .....	39
2.7.2.7 <i>Farmaci utilizzati per le tossicodipendenze</i> .....	40
<b>CAPITOLO 3 – CENNI DI FITOSORVEGLIANZA E CONSIGLI PRATICI</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 La fitosorveglianza</b> .....	<b>41</b>
<b>3.2 VigiErbe: il sistema online di fitovigilanza</b> .....	<b>45</b>
<b>3.3 Consigli pratici</b> .....	<b>46</b>
<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>49</b>
<b>SITOGRAFIA</b> .....	<b>53</b>
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>54</b>



## INTRODUZIONE

La contemporanea assunzione di farmaci e prodotti fitoterapici, erbe, integratori alimentari e rimedi naturali può determinare l'insorgenza di interazioni farmacologiche di rilevanza clinica anche di significativa entità. Queste interazioni possono influenzare l'efficacia o la sicurezza di entrambi. La presente tesi nasce da un'attenta osservazione fatta durante il percorso di tirocinio che si è svolto presso l'erboristeria "Erbecedario" a Sprea, una piccola frazione del comune di Badia Calavena (VR), e si focalizza sulla necessità di far luce su alcuni rischi legati all'uso di prodotti fitoterapici. Spesso si tende a considerare i rimedi naturali come sostanze innocue, prive di effetti collaterali o potenziali interazioni. Questa visione diventa problematica quando un numero crescente di pazienti ricorre a integratori e preparati vegetali come automedicazione, senza consultare un medico o avere una comprensione adeguata del campo. L'aumento della popolarità dei prodotti a base di erbe sottolinea l'importanza di comprendere le possibili interazioni che questi possono avere con i farmaci, che possono determinare problematiche di tossicità e inefficacia terapeutica.

Con il termine interazione farmacologica si intende un fenomeno per cui due o più molecole agiscono l'una sull'altra, potenzialmente modificando l'efficacia del trattamento o diminuendo la sicurezza dei farmaci/sostanze naturali attive coinvolte. Queste interazioni possono essere sia positive che negative, a seconda degli effetti che si verificano.

In questo elaborato di tesi vengono approfonditi i meccanismi generali di interazione tra farmaci e droghe vegetali, facendo una distinzione tra interazioni farmacocinetiche, che coinvolgono i processi di assorbimento, distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione, e interazioni farmacodinamiche, che coinvolgono l'interazione con il bersaglio molecolare. Molte sostanze vegetali, ad esempio, sono in grado di interferire con l'attività della glicoproteina P (P-gP, *Permeability glycoprotein*), trasportatore di membrana di molte cellule che permette l'eliminazione delle sostanze esogene, andando così a modificare la farmacocinetica dei farmaci substrato di tale proteina. Altre sostanze interagiscono a livello dei processi di biotrasformazione interessando in modo particolare il

citocromo P450, una famiglia di enzimi coinvolti nel metabolismo di diversi farmaci. Alcune sostanze, definite inibitori enzimatici, inibiscono l'attività del citocromo P450 compromettendo il metabolismo di determinati farmaci, determinando in questo modo una loro permanenza prolungata che ne può aumentare la tossicità. Tra gli inibitori enzimatici di origine vegetale rientrano sostanze contenute in diverse piante come, per esempio pompelmo (*Citrus paradisi* Macfad.), camomilla (*Matricaria recutita* L.), ginseng (*Panax quinquefolius* L.), echinacea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.). Altre sostanze, gli induttori enzimatici, agiscono aumentando la sintesi delle isoforme del citocromo P450, e, di conseguenza, accelerando la biotrasformazione con una conseguente riduzione dell'efficacia. Ci sono diversi composti vegetali che si comportano da induttori enzimatici che possono dare interazioni farmacologiche, ma in fitoterapia la pianta maggiormente studiata per quanto riguarda i fenomeni di interazione è sicuramente *Hypericum perforatum* L., meglio conosciuta come "Erba di San Giovanni", una pianta medicinale particolarmente diffusa in tutto il mondo per le sue proprietà antidepressive.

In questa tesi sono illustrati i principali meccanismi con cui *Hypericum perforatum* L. è in grado di generare interazioni farmacologiche di interesse clinico e i farmaci maggiormente coinvolti, tra cui antidepressivi, anticoagulanti, contraccettivi orali, immunosoppressori. L'iperico può, infatti, determinare una riduzione dell'efficacia di certi farmaci, con conseguente fallimento di una determinata terapia.

La conoscenza approfondita dei meccanismi e dei fenomeni di interazione farmacologica permette di ridurre i rischi per l'uomo. Tuttavia, ad oggi, la maggior parte dei casi di interazioni farmacologiche con prodotti naturali e cibi resta trascurata perché non riferite dai pazienti oppure sottovalutate o non segnalate dal medico stesso; per tale motivo nella stesura di questa tesi vengono forniti consigli pratici per affrontare il problema il cui obiettivo sarà quello di promuovere una maggiore consapevolezza e sicurezza nell'uso di prodotti fitoterapici.

## **CAPITOLO 1 – HDI (HERBS - DRUGS INTERACTIONS)**

Le interazioni che si possono instaurare a causa dell'assunzione concomitante di droghe vegetali e i farmaci tradizionali sono definite come Herbs - Drugs Interactions (HDI) e sono principalmente di due tipi: farmacocinetiche e farmacodinamiche. La maggior parte delle interazioni riscontrate riguarda i processi farmacocinetici che coinvolgono l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo o l'escrezione dei farmaci<sup>1</sup>.

### **1.1 Interazioni farmacologiche**

Con il termine interazione si intende la modifica dell'effetto di un farmaco dovuto alla sua somministrazione simultanea con un altro farmaco o con una sostanza, naturale o sintetica, assunta per scopi alimentari, di salute, terapeutici o preventivi.<sup>2</sup> Questo fenomeno è ampiamente studiato poiché può influire notevolmente sull'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici.

Le interazioni farmacologiche possono essere influenzate da diversi fattori: età, patrimonio genetico dell'individuo, malattie in atto o progressive, quantità di farmaci assunti, modalità di somministrazione.

La Tabella 1 elenca vari fattori di rischio che possono influenzare la probabilità di insorgenza di effetti avversi o interazioni in seguito all'assunzione di prodotti di origine vegetale. A seconda delle diverse circostanze si può incorrere in un rischio maggiore o minore<sup>2</sup>.



Tabella 1. Fattori di rischio che influiscono sulla possibilità di sviluppare effetti collaterali o interazioni (Firenzuoli, 2001, 2008, *Tecniche Nuove*, Tabella 7.1 pagine 68-69)

	<b>Rischio maggiore</b>	<b>Rischio minore</b>
<i>Fonte della pianta</i>	Raccolta spontanea	Acquisto corretto
<i>Tipologia della preparazione</i>	Preparazione domestica	Preparato farmaceutico
<i>Qualità dell'estratto</i>	Estratti grezzi non purificati (sofisticazioni, contaminazioni batteriche o tossiniche)	Fitoterapici purificati
<i>Titolazione e standardizzazione</i>	Estratto non standardizzato	Concentrazione standardizzata
<i>Automedicazione</i>	Automedicazione non controllata	Prescrizione medica o consiglio di esperti
<i>Fonte di informazione</i>	Internet	Medico esperto
<i>Via di somministrazione</i>	Parenterale	Orale
<i>Età del paziente</i>	Geriatrica o pediatrica	Adulto
<i>Condizioni fisiologiche</i>	Gravidanza e allattamento	Al di fuori della gravidanza
<i>Condizioni patologiche</i>	Patologie pregresse o in atto, interventi chirurgici (anestesia), pazienti oncologici, diabetici, cardiovascolari	Assenza di malattie significative
<i>Allergie</i>	Allergie a farmaci o alimenti	Assenza di allergie

### 1.1.1 Tipi di interazione e meccanismi

In base all'effetto biologico, possiamo distinguere le interazioni in due categorie: le interazioni positive, ovvero fenomeni benefici che si verificano tra due farmaci o tra un farmaco e una pianta medicinale, le quali possono comportare una riduzione della tossicità o un miglioramento dell'efficacia del trattamento. D'altra parte, ci sono anche le interazioni negative, chiamate interferenze, che rappresentano situazioni in cui i farmaci o le piante medicinali si influenzano negativamente l'uno con l'altro, causando effetti indesiderati o riduzione dell'efficacia terapeutica. Possiamo distinguere due tipi di interazioni farmacologiche: quelle che coinvolgono la cinetica di un farmaco e quelle che riguardano la sua attività farmacodinamica. Le interazioni farmacocinetiche coinvolgono il processo di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione del farmaco nel corpo mentre le interazioni a livello della farmacodinamica riguardano gli effetti del farmaco su un sistema biologico/bersaglio molecolare, che possono essere di natura additiva, sinergica o antagonista<sup>2</sup>.

#### *1.1.1.1 Interazioni farmacocinetiche*

##### *1. Assorbimento*

Nel processo di assorbimento la via che prevalentemente è soggetta a interazioni è quella orale; infatti, l'assorbimento di un farmaco avviene principalmente nel tratto gastrointestinale e può essere influenzato dalla somministrazione contemporanea di altre sostanze. Le interazioni più significative in questo processo sono le seguenti: formazione di complessi insolubili non assorbibili o adsorbimento del farmaco su sostanze vegetali non assorbibili, alterazione del pH gastrico, modificazione della motilità gastrointestinale<sup>3</sup>. In Tabella 2 vengono riportati degli esempi che possono determinare un aumento o una riduzione di efficacia farmacologica dovuto a una modifica dell'assorbimento del farmaco.

Tabella 2. Esempi di sostanze che aumentano e riducono l'assorbimento dei farmaci (Firenzuoli, 2001, 2008, Tecniche Nuove, Tabella 6.1 pagina 51)

Esempi di sostanze che riducono l'assorbimento dei farmaci	Esempi di sostanze che aumentano l'assorbimento dei farmaci
Caolino	Flavonoidi e procianidine
Fibre, tannini, carbone	Oli vegetali
Lassativi antrachinonici	Vitamina C
Induttori della P-gP	Inibitori o bloccanti la P-gP

## 2. Distribuzione

Le interazioni farmacologiche che si verificano a livello della distribuzione dei farmaci, possono avvenire attraverso vari meccanismi, che includono la competizione per il legame alle proteine plasmatiche, lo spiazzamento dei siti di legame nei tessuti e l'alterazione delle barriere tissutali<sup>3</sup>. Un esempio comune di tale fenomeno si verifica quando i salicilati presenti in piante come *Salix nigra* (Willd.) Marsch. o *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. riescono a spiazzare la warfarina e la carbamazepina dal loro legame con le proteine plasmatiche. Questa interferenza può portare all'aumento degli effetti tossici di questi farmaci.<sup>3</sup>

## 3. Metabolismo

L'obiettivo finale del metabolismo è trasformare gli xenobiotici in sostanze chimicamente più idrosolubili al fine di agevolarne l'eliminazione tramite l'urina. Le reazioni metaboliche possono essere suddivise in due fasi: reazioni di fase 1, che comprendono ossidazione, riduzione e idrolisi, e reazioni di fase 2, che implicano processi di coniugazione.

Le interazioni farmacologiche che coinvolgono i processi di biotrasformazione sono principalmente associate alle reazioni catalizzate dal citocromo P450 nelle sue diverse isoforme.

Il citocromo P450 rappresenta una vasta famiglia di isoenzimi emi-proteici associati alla membrana, distinti in diverse classi. Pur essendo presenti in numerosi tessuti corporei, gli enzimi CYP sono concentrati soprattutto nel fegato, nell'intestino e nei

reni. In particolare, il fegato ospita la più alta concentrazione di questi enzimi, i quali svolgono un ruolo cruciale nella sintesi degli acidi biliari e nel metabolismo di sostanze esterne, quali farmaci, agenti inquinanti ambientali e cancerogeni <sup>4</sup>.

Gli enzimi CYP si trovano in misura minore anche nella corteccia surrenale, nelle ovaie, nei testicoli e nella placenta dove partecipano attivamente alla formazione e alla degradazione degli ormoni steroidei prodotti dal nostro corpo. Partecipano anche al metabolismo delle vitamine, all'ossidazione degli acidi grassi insaturi e alla produzione del colesterolo <sup>5</sup>. Pertanto, i CYP possiedono un ruolo centrale nel metabolismo cellulare e nel mantenimento dell'omeostasi.

Fino ad oggi, sono stati scoperti 57 isoenzimi appartenenti a questa famiglia. Tuttavia, solo sei di questi sono responsabili del metabolismo del 90% dei farmaci. I principali sono noti come le isoforme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 <sup>6</sup>. La Figura 1 mostra il contributo delle diverse isoforme nel metabolismo dei farmaci: è possibile osservare come il CYP3A4 rappresenti l'isoforma più rappresentativa deputata al metabolismo dei farmaci con una percentuale del 30%<sup>7</sup>.

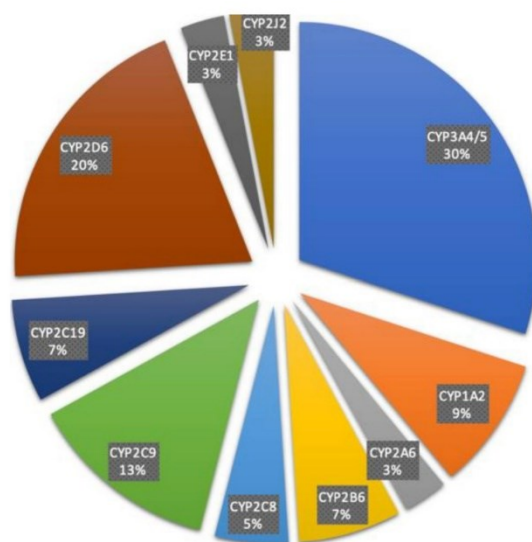


Figura 1. La percentuale di contributo specifico delle diverse isoforme del CYP nel metabolismo di 248 farmaci

Gli agenti che aumentano la produzione dei diversi CYP sono noti come induttori enzimatici. Questi ultimi sono in grado di aumentare la biotrasformazione mediante l'incremento della trascrizione dei geni delle diverse isoforme, risultando in un aumento dell'espressione di questi enzimi.

Tra le sostanze che agiscono come induttori è possibile trovare:

- Alimenti, come vino rosso, cavolo, broccoli, etanolo
- Fitoterapici, come *H. perforatum* L., *Ginkgo biloba* L.
- Farmaci, come fenobarbital, primidone, fenitoina, carbamazepina
- Fumo di sigaretta

Le sostanze che riducono l'attività dei diversi tipi di citocromo P450, sia attraverso un processo competitivo che non competitivo, sono chiamate inibitori enzimatici. Questi agenti formano legami reversibili o irreversibili con gli enzimi, risultando in una diminuzione del metabolismo. Questo, a sua volta, si può tradurre in un prolungamento dell'effetto del farmaco e, di conseguenza, un aumento del periodo d'azione e della potenziale tossicità dei farmaci metabolizzati da tale sistema enzimatico. A differenza del processo di induzione, l'inibizione enzimatica avviene in modo più rapido. Fanno parte degli inibitori enzimatici:

- Alimenti, come pompelmo
- Fitoterapici, tra cui flavonoidi contenuti negli estratti di arancio (*Citrus × sinensis* (L.) Osbeck) e pompelmo (*Citrus paradisi* Macfad.), *Mentha piperita* L., *Allium sativum* L., *E. purpurea* (L.) Moench.
- Farmaci, come antibiotici, antidepressivi, antinfiammatori

È possibile che alcune sostanze agiscano contemporaneamente come induttori per alcune isoforme del citocromo P450 e, allo stesso tempo, come inibitori nei confronti di altre varianti. Un esempio noto è il pompelmo, che contiene flavonoidi e cumarine attivi sul sistema di enzimi microsomiali. Questi composti sono inibitori della maggior parte delle isoforme del citocromo P450, come ad esempio il CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6. Tuttavia, in alcuni casi, si possono comportare come induttori di altre isoforme, come CYP1A2 e CYP2E1, anche in relazione alla dose assunta <sup>2</sup>.

#### 4. Eliminazione

La presenza simultanea di un'altra sostanza può anche influenzare la fase di eliminazione dei farmaci, soprattutto a livello renale. Questa interazione si verifica principalmente attraverso l'inibizione dell'escrezione tubulare attiva, che blocca i meccanismi di trasporto renale, oppure attraverso modificazioni del pH urinario causate dall'assunzione contemporanea di alcuni diuretici o sostanze acide o basiche<sup>2</sup>.

##### 1.1.1.2 Interazioni farmacodinamiche

Questo tipo di interazioni si manifesta quando diverse sostanze, sia di origine naturale che sintetica, entrano in competizione, sia direttamente che indirettamente, per lo stesso sito di azione o bersaglio molecolare. Le interazioni farmacodinamiche possono verificarsi a causa delle proprietà farmacologiche intrinseche dei farmaci convenzionali e dei prodotti vegetali. Questi ultimi, in particolare, potrebbero essere caratterizzati da meccanismi farmacologici multipli. Si possono verificare, pertanto, delle interazioni a livello recettoriale, in cui farmaco e prodotto naturale entrano in competizione per lo stesso sito d'azione, o delle interazioni dovute a un effetto biologico opposto su un particolare organo o sistema<sup>3</sup>.

Si definisce agonista una sostanza (o ligando) che provoca una risposta farmacologica specifica quando si lega al recettore pari a quella del ligando endogeno, mentre un antagonista interrompe tale risposta farmacologica agendo sullo stesso recettore, determinando la perdita di efficacia, ad esempio, del ligando endogeno. Un agonista puro si lega al recettore e lo attiva fino a ottenere la massima risposta, a differenza dell'agonista parziale che determina un effetto simile ma di minore intensità. Le interazioni farmacodinamiche possono portare a risultati che si sommano (effetti additivi), si potenziano (effetti sinergici) o si contrastano (effetti antagonisti) in termini di effetti farmacologici. Di seguito sono riportati alcuni esempi di piante che possono determinare tali effetti: nel caso degli effetti additivi, si può considerare *H. perforatum* L., che quando associato a inibitori della ricaptazione della serotonina, come la paroxetina, può provocare la sindrome

serotoninergica, particolarmente pericolosa negli anziani. Per quanto riguarda gli effetti sinergici, viene presa in considerazione come esempio *Valeriana officinalis* L., che se somministrata insieme a ipnotici, come il diazepam, può potenziarne l'effetto sul sonno. L'antagonismo, invece, può manifestarsi quando si assume una sostanza ricca di caffeina, come *Paullinia cupana* K. (guaranà), insieme a un sedativo-ipnotico<sup>3</sup>.

## **1.2 Interazioni tra farmaci e cibo**

Alcuni cibi e farmaci, se assunti simultaneamente, possono alterare la capacità del corpo di utilizzare un particolare cibo o l'attività di un farmaco, causando effetti avversi anche di grave entità. Alcune di queste interazioni possono essere sfruttate a beneficio dei pazienti, ma più comunemente le interazioni farmacologiche sono responsabili di effetti collaterali negativi. Pertanto, è consigliabile che i pazienti vengano avvisati di queste potenziali interazioni e seguano le istruzioni del medico<sup>8</sup>. Tali interazioni sono spesso causate dalla chelazione con componenti presenti nel cibo. Inoltre, la risposta fisiologica all'assunzione di cibo, in particolare la secrezione di acido gastrico, può ridurre o aumentare la biodisponibilità di alcuni farmaci<sup>9</sup>.

### *1.2.1 Succo di pompelmo*

Tra tutti i succhi di frutta, il succo di pompelmo (GFJ - *grapefruit juice*) è noto per essere causa di interazioni significative con numerosi tipi di farmaci. Un caso documentato risale al 2007, quando Taniguchi riportò un episodio di purpura, disturbo raro e gravissimo del sistema emostatico, caratterizzato da tipiche lesioni cutanee necrotiche, in un uomo di 79 anni che aveva assunto contemporaneamente cilostazolo (un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 3 prescritto per il trattamento della "claudicatio intermittens" o dolore alle gambe causato da insufficiente afflusso di sangue - AIFA), aspirina e succo di pompelmo. Dopo aver interrotto l'assunzione del succo, la purpura scomparve, anche se la terapia del paziente non subì modifiche. L'aumento dei livelli di cilostazolo nel sangue fu considerato la causa più probabile della purpura, in quanto i componenti del succo sono in grado di inibire il metabolismo del cilostazolo, aumentando la sua concentrazione

ematica<sup>10</sup>. Le furanocumarine contenute nel succo di pompelmo inibiscono, infatti, l'attività dell'isoforma CYP3A4, aumentando la biodisponibilità orale di farmaci che sono substrati di questo enzima, come felodipina (farmaco utilizzato per il trattamento dell'ipertensione), midazolam (farmaco ipnotico sedativo appartenente alla classe delle benzodiazepine) e ciclosporina (farmaco immunosoppressore). Ciò porta ad un incremento delle concentrazioni di questi farmaci a livelli potenzialmente tossici<sup>11</sup>.

### *1.2.2 Cibi ricchi di tiramina*

L'assunzione contemporanea di inibitori delle MAO (mono-amino ossidasi) e tiramina, una sostanza presente in vari alimenti, come birra, vino e formaggio stagionato (da cui il nome “*cheese reaction*”), può causare gravi crisi ipertensive. Queste crisi si manifestano con cefalee pulsanti e, in casi estremi, emorragie intracraniche. Normalmente, la tiramina viene metabolizzata dalle MAO presenti nelle pareti intestinali e nel fegato. Tuttavia, in presenza di inibitori di questi enzimi, la tiramina viene maggiormente assorbita, potenziando il suo effetto simpatico-mimetico. Di conseguenza, i pazienti che assumono inibitori delle MAO devono seguire rigorose restrizioni dietetiche per evitare potenziali rischi<sup>12</sup>.

## **1.3 Interazioni tra farmaci ed erbe medicinali**

Negli ultimi anni, si è osservato un aumento dell'utilizzo di prodotti a base vegetale per trattare varie condizioni e malattie o per mantenere uno stato di benessere. Statistiche epidemiologiche mostrano che l'80% della popolazione globale preferisce utilizzare la medicina tradizionale a base di erbe per affrontare disturbi lievi o per curare patologie non gravi<sup>13</sup>. Fino a vent'anni fa il termine “fitoterapico” era utilizzato per descrivere un prodotto medicinale contenente solo ingredienti naturali, come piante, parti di esse, funghi o licheni. Tuttavia, oggi questo termine è stato sostituito a livello europeo dal concetto di “*botanicals*”, che indica in modo più ampio un prodotto di origine vegetale con proprietà salutistiche. Purtroppo, molte persone mantengono l'errata convinzione che tutti i prodotti vegetali siano automaticamente benefici ed innocui semplicemente perché sono “naturali” ed è proprio questa credenza diffusa il motivo principale dell'uso indiscriminato delle



terapie non convenzionali. Alcuni composti contenuti nei prodotti vegetali sono, infatti, capaci di influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci convenzionali somministrati contemporaneamente, instaurando fenomeni di interazioni. Queste sono particolarmente rilevanti dal punto di vista clinico quando gli enzimi metabolizzanti e i trasportatori di xenobiotici, che sono responsabili del destino di molti farmaci, vengono indotti o inibiti, dando talvolta luogo a risultati inaspettati e soprattutto spiacevoli<sup>14</sup>. L'induzione metabolica causata dalle interazioni tra erbe e farmaci (HDI, *Herbs - Drugs Interactions*) provoca un incremento nell'eliminazione del principio attivo, con il potenziale rischio di compromettere l'efficacia terapeutica<sup>15</sup>. L'inibizione di un enzima o di un trasportatore, invece, può essere di tipo reversibile o irreversibile e può avvenire in modo competitivo o attraverso un meccanismo più complesso; questo influenza notevolmente le modalità di interazione e gli effetti che ne conseguono<sup>1</sup>.

### **1.3.1. La percezione nella popolazione delle interazioni tra farmaci e prodotti fitoterapici: indagine conoscitiva sui pazienti dei Medici della Medicina Generale**

Tramite un'indagine conoscitiva promossa dai Medici di Medicina Generale presso le Cooperative Sanitarie "Vega" di Empoli (FI) e "Il Cigoli" di S. Miniato (FI), è stata effettuata un'analisi dettagliata sui pazienti che hanno frequentato i loro ambulatori nel corso di 5 giorni. I pazienti hanno completato in autonomia un questionario predisposto in sala d'attesa, finalizzato a esaminare il loro atteggiamento verso l'uso di rimedi naturali. Il questionario ha preso in considerazione vari aspetti:

- Età, sesso, livello di istruzione, occupazione
- Frequenza di utilizzo di piante medicinali
- Prospettive di utilizzo futuro
- Motivazioni alla base della scelta
- Figure di riferimento
- Forme commerciali preferite
- Luoghi di acquisto del prodotto
- Disturbi per i quali hanno usato prodotti naturali

- Reazioni indesiderate
- Eventuale utilizzo di piante assieme a farmaci di sintesi
- Comunicazione con il medico di famiglia

Sono stati raccolti i questionari di 437 pazienti, con un'età media compresa tra i 18 e i 51 anni, di cui 316 donne e 121 uomini. La maggior parte di loro ha completato almeno le scuole elementari, con una buona percentuale di laureati o diplomati. Le principali mansioni lavorative erano pensionati e lavoratori dipendenti, mentre meno di un quinto era costituito da casalinghe a tempo pieno. Tra i partecipanti, il 55% (241 persone) ha dichiarato di aver utilizzato piante medicinali. Tuttavia, tra coloro che hanno risposto "no", è emerso che molti avevano utilizzato piante a uso tradizionale e domestico come la camomilla e la malva. Le donne sembravano più propense all'uso, con il 61% del campione che ha già utilizzato o prevede di utilizzare piante medicinali (69%), mentre gli uomini utilizzatori rappresentano il 39% e si dimostrano meno inclini all'utilizzo futuro (33%).

Le motivazioni principali che spingono all'uso di rimedi naturali sono "essere prodotti naturali e benefici" e "possibilità di assunzione senza problemi". Coloro che hanno scelto di non utilizzarli indicano principalmente "la mancanza di informazioni adeguate" e "la preferenza per farmaci sintetici". Solo il 3% ha indicato che tali cure sono superate.

I pazienti si rivolgono principalmente al Medico di Medicina Generale e agli erboristi per le loro necessità, mentre solo pochi si affidano ai farmacisti, agli amici o ai mezzi di comunicazione. Tuttavia, nella pratica clinica dei medici, non emerge una grande richiesta di informazioni sulle piante medicinali. Le persone che si sono occupate di questa indagine hanno, infatti, sottolineato che tali risultati potrebbero essere influenzati dal fatto che il questionario è stato somministrato negli studi dei Medici di Medicina Generale.

La controprova emerge quando si considera la risposta alla domanda sulla comunicazione con il Medico: solo 92 partecipanti confermano di averlo informato, mentre ben 119 dichiarano di non averlo fatto. Questa reticenza sembrava essere motivata dalla paura di non ottenere approvazione o dall'idea che il tema non fosse rilevante. Le preferenze riguardo alle forme di utilizzo dei prodotti naturali comprendono compresse/capsule e tisane, ma anche gocce e pomate risultano

apprezzate. Un considerevole numero di partecipanti ha affermato di informarsi su qualità e provenienza dei prodotti, mentre altri (67) hanno affermato di non preoccuparsene. Dall'analisi è emerso che i pazienti ricorrono principalmente a rimedi naturali per affrontare problematiche, quali stipsi, ansia, depressione, insonnia, dolori reumatici, malattie dermatologiche e diete dimagranti. Tra i disturbi menzionati vi sono patologie infiammatorie di varia natura, disturbi renali, circolatori, ginecologici, respiratori, colite, cistite, prostatite, menopausa, cellulite, allergie, diverticoli e infiammazioni del cavo oro-faringeo e delle vie respiratorie, oltre a casi di ustioni. Inoltre, l'uso a scopo ricostituente, estetico e per il benessere generale è stato riportato nei pazienti analizzati nello studio.

Per quanto concerne i risultati ottenuti con l'utilizzo di tali prodotti, 170 partecipanti hanno riferito di aver avuto esperienze positive, 5 hanno affermato di essere guariti, 53 hanno espresso una valutazione scarsa e 23 non hanno riscontrato alcun effetto.

Tra le persone coinvolte nell'indagine, 196 hanno dichiarato di non aver manifestato alcuna reazione avversa. Tuttavia, tra gli effetti collaterali più comuni sono emersi i problemi gastrointestinali. Le piante associate a queste reazioni sono prevalentemente Senna (*Cassia angustifolia* Vahl) e Aloe (*Aloe barbadensis* Mill). Altri effetti avversi segnalati includono agitazione, nervosismo, dolori gastrici e reazioni allergiche. Le piante più frequentemente citate, non solo per gli effetti indesiderati, ma anche per l'uso regolare, sono *Panicum miliaceum* L., *Rhamnus frangula* L., *E. purpurea* (L.) Moench., *A. sativum* (L.), *Tilia cordata* Mill., *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, *Panax quinquefolius* L., *Betula pendula* Roth, *Malva sylvestris* L., *Matricaria recutita* L., *Melissa officinalis* L., *Sambucus nigra* L., *Olea europaea* L., *Taraxacum officinale* Weber.

Dai risultati di questa indagine emergono conclusioni rilevanti che confermano l'ampio ricorso dei pazienti a prodotti naturali all'interno degli ambulatori medici. Tale scelta è spesso motivata dalla percezione che questi prodotti apportino benefici e possano essere utilizzati senza preoccupazioni. Questa tendenza potrebbe contribuire al fatto che la consultazione con il Medico di Medicina Generale risulti meno frequentemente coinvolta nelle decisioni relative all'uso di tali prodotti. Fortunatamente, molti individui manifestano la necessità di acquisire una

comprensione più approfondita su questo ambito e intendono rivolgersi al proprio medico per ottenere consulenze competenti. Questa prospettiva indica che il medico rappresenta un punto di riferimento autorevole per informazioni e consigli.

Da ciò emerge la crescente importanza per i Medici di Medicina Generale di acquisire una solida conoscenza sui prodotti naturali, data la potenziale pericolosità delle interazioni che possono verificarsi tra erbe, farmaci ed alimenti anche in relazione all'uso di alcune piante ritenute erroneamente innocue. Un elemento cruciale è favorire una comunicazione sempre più efficace e aperta tra il medico e il paziente al fine di garantire scelte consapevoli e sicure nell'ambito dell'uso di rimedi naturali<sup>16</sup>.

### **1.3.2 HDI clinicamente rilevanti**

Di seguito sono riportate le piante medicinali più comuni in grado di provocare interazioni farmacologiche. Queste ultime si possono categorizzare in 5 livelli sulla base del livello di evidenza clinica<sup>3</sup>:

- Livello 1: l'interazione è evidenziata attraverso la pubblicazione di casi clinici incompleti, ci sono altri fattori in grado di spiegare l'evento avverso o esso stesso è giudicato improbabile da un punto di vista farmacologico;
- Livello 2: l'interazione è messa in luce attraverso la pubblicazione di un caso clinico che descrive alcune evidenze dell'interazione ma non sono da escludere altre cause che possono averla generata;
- Livello 3: l'interazione è evidenziata attraverso la pubblicazione o di un caso clinico ben documentato o di casi clinici multipli o di una serie di casi clinici;
- Livello 4: l'interazione è evidenziata attraverso la pubblicazione di studi clinici di farmacocinetica su pazienti o volontari sani;
- Livello 5: l'interazione è evidenziata attraverso la pubblicazione di un caso clinico confermato da studi clinici farmacocinetici;
- Livello di evidenza non applicabile: eventi avversi evidenziati da casi clinici, ma non confermati da studi clinici o presenza di dati contraddittori provenienti da altri studi.

#### 1.3.2.1 *Matricaria recutita* L.

La camomilla è una pianta erbacea annuale con infiorescenze a capolino. È sempre stata impiegata come erba tradizionale sia esternamente per infiammazioni cutanee e delle mucose, sia per uso interno, per trattare ulcere gastriche e malattie infiammatorie dell'intestino. Oltre ai flavonoidi e ai composti terpenici, la camomilla contiene anche cumarine, le quali possono avere effetti anticoagulanti, in particolare quelle con gruppo ossidrilico in posizione 4. Un report pubblicato nel 2006 ha documentato un caso di ematoma retroperitoneale in una donna di 70 anni in terapia con warfarin (livello di evidenza: 2)<sup>3</sup>. La paziente, per trattare una congestione e un edema nel piede, ha iniziato a bere 4-5 tazze di camomilla in aggiunta ad una lozione applicata esternamente. Dopo cinque giorni di trattamento la donna ha sviluppato ematoma retroperitoneale, ecchimosi ed emorragie interne<sup>17</sup>. Si è supposto che le cumarine abbiano interagito sinergicamente o additivamente con la warfarina, aumentandone l'attività anticoagulante<sup>3</sup>.

#### 1.3.2.2 *Ginkgo biloba* L.

Gli estratti che si ottengono dalle foglie di *G. biloba* L. sono utilizzati per il trattamento di deficit cognitivi, demenza, claudicatio intermittens e tinnito. Le interazioni riconducibili al Ginkgo sono state analizzate tramite studi clinici impiegando diversi farmaci, tra cui alprazolam, diazepam, caffeina, digossina, flurbiprofene. È noto che il Ginkgo riesce ad inibire l'aggregazione delle piastrine, aumentando così il rischio di emorragia, quando assunto contemporaneamente con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. Vari casi clinici dimostrano, inoltre, che questa pianta può causare priapismo se combinata con l'antipsicotico risperidone (livello di evidenza: 2), indurre uno stato di coma in concomitanza con l'antidepressivo trazodone (livello di evidenza: 2) e diminuire l'attività del farmaco antivirale efavirenz (livello di evidenza: 2)<sup>3</sup>.

#### 1.3.2.3 *Panax quinquefolius* L.

*P. quinquefolius* L. è una pianta erbacea del Nord America, nota come ginseng americano. Un'indagine clinica svolta nel 2004 ha dimostrato che il ginseng

americano è in grado di ridurre l'effetto della warfarina in volontari sani (livello di evidenza: 4) <sup>3</sup>.

#### 1.3.2.4 *Mentha x piperita* L.

Dalle foglie di *M. piperita* si può ottenere, per estrazione in corrente di vapore, l'olio essenziale che viene utilizzato per trattare diverse tipologie di disturbi digestivi. Alcuni studi affermano che la menta possa aumentare i livelli di farmaci metabolizzati dal CYP3A4, come la felodipina <sup>3</sup>, principio attivo che appartiene al gruppo di medicinali calcio-antagonisti in grado di abbassare la pressione del sangue dilatando i piccoli vasi sanguigni (*AIFA, Agenzia Italia del Farmaco*).

#### 1.3.2.5 *Valeriana officinalis* L.

La droga grezza di *V. officinalis* L. è costituita da rizoma, radici e stoloni ed è indicata per il trattamento di lievi stati d'ansia e insonnia. La valeriana è, però, in grado di potenziare l'effetto di farmaci deprimenti sul sistema nervoso centrale tramite l'inibizione del CYP3A4<sup>3</sup>. In letteratura sono presenti diversi casi clinici associati al suo consumo. Uno di questi riporta l'episodio di un uomo di 40 anni, in trattamento con lorazepam (2 mg/die), che ha consumato per due giorni consecutivi un infuso di valeriana di 300 mg al quale ha aggiunto una quantità sconosciuta di erbe essiccate di passiflora. Questo non ha causato inizialmente degli effetti avversi; tuttavia, il terzo giorno l'uomo ha sostituito l'infuso con 3 pillole contenenti l'estratto secco di rizoma di valeriana e 380 mg di estratto secco di radici e parti aeree di passiflora assunte un'ora prima di coricarsi. Dopo il quarto giorno sono insorti sintomi come forti tremori, vertigini, palpitazioni e una sensazione intensa di sonnolenza, attenuatesi con l'interruzione del trattamento<sup>18</sup>.

Un altro caso ha preso in considerazione una donna di 39 anni che aveva assunto quotidianamente per un periodo di 6 mesi, due compresse contenenti *H. perforatum* L. e una compressa contenente radici di valeriana (dosi e prodotti non specificati). A causa di questa assunzione la donna è stata ricoverata in ospedale perché manifestava sintomi quali disorientamento, agitazione e stato confusionale. Prima del ricovero, inoltre, la paziente aveva assunto loperamide per trattare episodi di

diarrea. Due giorni dopo l'interruzione di valeriana la donna è tornata alla normalità<sup>19</sup>.

### **1.3.3 Combinazione delle terapie convenzionali e complementari in diverse patologie: possibili rischi di interazione**

Sono stati documentati diversi studi di interazioni significative tra erbe e farmaci comunemente utilizzati nelle terapie convenzionali. Queste interazioni possiedono un'importante rilevanza clinica, soprattutto nel contesto di alcune malattie specifiche. Di seguito vengono riportati alcuni esempi di tali interazioni, suddivisi per patologia.

#### *1.3.3.1 Cancro*

A livello mondiale, il cancro rappresenta una delle più frequenti cause di morte, con una crescente incidenza nella popolazione. È stato osservato come un numero crescente di persone colpite da questa malattia fa uso di terapie complementari e alternative in combinazione con il trattamento chemioterapico tradizionale<sup>20</sup>. Questa tendenza nei pazienti oncologici è concorde a quella nella popolazione generale: è stato infatti osservato che un'ampia percentuale di persone, compresa tra il 7% e il 48%, utilizza rimedi erboristici<sup>21</sup>. Per cercare di integrare l'utilizzo di prodotti erboristici nella terapia convenzionale del cancro, è essenziale condurre ricerche farmacologiche e cliniche su tali erbe, accompagnate da un attento monitoraggio per identificare eventuali effetti avversi legati a possibili interazioni dovuti alla combinazione<sup>22</sup>.

Questo assume particolare importanza poiché è noto che diversi agenti chemioterapici presentano una considerevole variabilità farmacocinetica interindividuale che, unita al loro stretto indice terapeutico, può comportare un rischio maggiore per la comparsa di interazioni avverse dannose. Ad esempio, è stato riportato che l'iperico può indurre il metabolismo dell'imatinib, un farmaco oncologico utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica e dei tumori stromali gastrointestinali. Questi studi hanno evidenziato un'alterazione della farmacocinetica dell'imatinib quando somministrato in combinazione con l'iperico a causa di un'induzione del CYP3A<sup>23</sup>. L'aumento dell'attività degli enzimi CYP e

dei trasportatori di farmaci spesso porta a un fallimento terapeutico, poiché determina una diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci antitumorali al di sotto della dose efficace<sup>20</sup>. Un articolo pubblicato nella rivista "Europa uomo" nel mese di aprile 2012 riporta che sarebbe opportuno evitare l'uso simultaneo di *Piper methysticum* G. Forst (o kava-kava) insieme a chemioterapici epatotossici, specialmente se si hanno già malattie epatiche preesistenti<sup>24</sup>.

### 1.3.3.2 HIV/AIDS

L'epidemia di HIV persiste ancora su scala globale e rappresenta una delle sfide più significative a livello mondiale. Tuttavia, i decessi correlati all'AIDS sono in declino e questo è dovuto principalmente all'aumento dell'accesso alle terapie. È stato osservato che anche nei pazienti affetti da HIV ci sia un crescente aumento nell'uso di medicine erboristiche ad integrazione della terapia convenzionale<sup>25</sup>.

Tra i rimedi naturali usati durante la gestione dell'HIV è possibile trovare: *Allium sativum* L. (aglio), *Eucalyptus globulus* Labill. (eucalipto), *Aloe barbadensis* Mill. (aloe), *Lippia javanica* (Burm.f.) Spreng. (albero della febbre), *Peltophorum africanum* Sond. (acacia piangente) e *Moringa oleifera* Lam. (albero del tamburo)<sup>26</sup>. La somministrazione di queste erbe insieme ai farmaci convenzionali può portare a effetti benefici e/o dannosi; per questo è molto importante esaminare le possibili interazioni nei profili farmacocinetici e tossicologici. In particolare, i costituenti attivi, come ipericina (da *H. perforatum* L.) e allicina (da *A. sativum* L.), sono in grado di interagire con la farmacocinetica di farmaci antiretrovirali per l'HIV che sono substrati di P-gP o CYP3A4 come il ritonavir, inibitore dell'enzima proteasico dell'HIV<sup>27</sup>. In uno studio clinico, è stato dimostrato che l'aglio riduce le concentrazioni plasmatiche di saquinavir alterando l'espressione del CYP3A4, attraverso cui saquinavir viene metabolizzato, raccomandando cautela nei pazienti con somministrazione concomitante<sup>28</sup>.

Un altro studio condotto su soggetti sani ha evidenziato un significativo aumento della biodisponibilità e della concentrazione plasmatica massima della nevirapina dopo 6 giorni di assunzione di piperina<sup>29</sup>. La piperina è un componente principale del *Piper nigrum* L. e del *Piper longum* L. (rispettivamente pepe nero e pepe lungo)



ed è stata segnalata per inibire gli enzimi metabolizzanti e aumentare le concentrazioni plasmatiche di diversi farmaci, compresi quelli substrato di P-gP<sup>30</sup>.

#### 1.3.3.3 Asma e allergie

L'asma e le malattie allergiche (rinite allergica, allergia alimentare, dermatite atopica) colpiscono un'alta percentuale della popolazione. Tra i farmaci convenzionali che vengono utilizzati nella gestione delle allergie vi sono i corticosteroidi che spesso vengono assunti in combinazione con i fitoterapici. Uno studio ha esaminato il potenziale di interazione del cortisolo in associazione con la somministrazione contemporanea di liquirizia (*Glycyrrhiza glabra* L.) e succo di pompelmo; i risultati hanno evidenziato un aumento delle concentrazioni medie sieriche di cortisolo. In particolare, l'assunzione con succo di pompelmo ha portato a un maggiore assorbimento del cortisolo nell'intestino durante le prime ore, suggerendo che vi siano interazioni tra vari componenti e P-gP nelle pareti intestinali<sup>31</sup>.

La teofillina, invece, è comunemente impiegata nella terapia dell'asma, ma il suo utilizzo risulta problematico poiché può interagire con diversi farmaci. Uno studio ha dimostrato che la sua assunzione concomitante con *H. perforatum* L. determina una riduzione della concentrazione plasmatica di teofillina<sup>32</sup>.

#### 1.3.4 Piante sconsigliate per popolazioni specifiche di pazienti

Alcuni pazienti potrebbero trovarsi in condizioni particolari, ad esempio a causa di malattie o interventi chirurgici, in cui l'uso di piante medicinali dovrebbe essere evitato, o al massimo utilizzato solo in caso di reale necessità e sempre sotto supervisione del medico<sup>2</sup>. Per tale motivo questo paragrafo esaminerà alcune categorie di pazienti e piante da evitare/limitare in determinate circostanze.

- 1) Pazienti in terapia con farmaci ipotensivi dovrebbero assumere le seguenti piante esclusivamente su prescrizione e sotto controllo medico a causa dei possibili rischi di interferenza:

Achillea ( <i>Achillea millefolium</i> L.)	Ananas ( <i>Ananas comosus</i> L.)	Ortica ( <i>Urtica dioica</i> L.)
Altea ( <i>Althaea officinalis</i> L.)	Liquirizia ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Salice ( <i>Salix alba</i> L.)
Aglione ( <i>Allium sativum</i> L.)	Ginkgo ( <i>Ginkgo biloba</i> L.)	Ribes ( <i>Ribes nigrum</i> L.)

- 2) Pazienti in terapia con farmaci antidiabetici dovrebbero assumere le presenti piante sotto prescrizione medica, in caso di effettiva necessità, e con il monitoraggio della glicemia per un eventuale adattamento posologico, in quanto sono piante aventi un effetto ipo- o iper- glicemizzante proprio:

Agrimonia ( <i>Agrimonia eupatoria</i> L.)	Eucalipto ( <i>Eucalyptus globulus</i> Labill.)	Curcuma ( <i>Curcuma longa</i> L.)
Cannella ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume)	Cardamomo ( <i>Elettaria Cardamomum</i> With. et Maton.)	Carvi ( <i>Carum carvi</i> L.)
Avena ( <i>Avena sativa</i> L.)	Fucus ( <i>Fucus vesiculosus</i> L.)	Erba medica ( <i>Medicago sativa</i> L.)
Bardana ( <i>Arctium lappa</i> L.)	Gelso ( <i>Morus alba</i> L.)	Salvia ( <i>Salvia officinalis</i> L.)

- 3) Pazienti in terapia con psicofarmaci o, in generale, farmaci che agiscono sul SNC, per i rischi di interferenza dovrebbero assumere le seguenti piante e fitoterapici solo su prescrizione medica.

Asperula ( <i>Galium odoratum</i> L.) Scop.)	Biancospino ( <i>Crataegus monogyna</i> Jacq.)	Rosmarino ( <i>Rosmarinus officinalis</i> L.)
Ballota ( <i>Ballota nigra</i> L.)	Passiflora ( <i>Passiflora incarnata</i> L.)	Tiglio ( <i>Tilia cordata</i> Mill.)
Belladonna ( <i>Atropa belladonna</i> L.)	Marrubio ( <i>Marrubium vulgare</i> L.)	Tarassaco ( <i>Taraxacum officinale</i> Weber)
Iperico	Olmaria ( <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim.)	Zafferano ( <i>Crocus sativus</i> L.)

- 4) Pazienti che hanno subito un trapianto non dovrebbe assumere:

Colchico ( <i>Colchicum autumnale</i> L.)	Vischio ( <i>Viscum album</i> L.)
Iperico ( <i>Hypericum perforatum</i> L.)	Pompelmo ( <i>Citrus paradisi</i> Macfad.)

- 5) Pazienti affetti da patologie alla tiroide non dovrebbero assumere:

Arancio amaro ( <i>Citrus aurantium</i> L.)	Melissa ( <i>Melissa officinalis</i> L.)
Soia ( <i>Glycine max</i> (L.) Merr.)	Efedra ( <i>Ephedra sinica</i> Stapf.)
Erisimo ( <i>Sisymbrium officinale</i> L.)	Fucus

6) Pazienti allergici non dovrebbero assumere:

Chiodi di garofano ( <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M. Perry)	Echinacea ( <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench)
Calendula ( <i>Calendula officinalis</i> L.)	Camomilla ( <i>Matricaria recutita</i> L.)
Aloe ( <i>Aloe barbadensis</i> Mill.)	Arnica ( <i>Arnica montana</i> L.)

## CAPITOLO 2 - *Hypericum perforatum* L. E RISCHI PER LA SALUTE

Tra tutti i prodotti fitoterapici, quelli a base di *Hypericum perforatum* L. sono frequentemente coinvolti nell'insorgenza di interazioni farmacologiche, sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico<sup>3</sup>. Gli estratti ottenuti dalle parti aeree di *H. perforatum* L. sono tradizionalmente utilizzati per il trattamento a breve termine dei disturbi depressivi, inclusa la depressione maggiore<sup>33</sup>.

Dato l'ampio utilizzo di questo rimedio naturale e considerando che l'interazione tra erbe e farmaci rappresenta una questione di sicurezza rilevante, in questo capitolo viene fornita una panoramica dei dati clinici riguardanti l'interazione tra questa pianta e diversi farmaci prescritti.

### 2.1 Descrizione botanica

*Hypericum perforatum* L. è una pianta erbacea perenne originaria dell'Europa e diffusa in luoghi temperati come America settentrionale, Asia e Africa. Cresce in



Figura 2. Disegno di *H. perforatum*: a sinistra lo stelo inferiore che mostra la disposizione delle foglie, a destra lo stelo superiore portante le infiorescenze, in basso a sinistra si vede una capsula aperta mentre in basso a destra è visibile un petalo di fiore.

terreni poveri e si può trovare in prati, campi, aree incolte, bordi stradali e miniere abbandonate<sup>34</sup>. L'iperico presenta un caule eretto, con due creste longitudinali, in grado di raggiungere i 60-90 cm di altezza. Le foglie sono piccole, opposte, sessili, oblunghe con margine intero (Figura 3<sup>35</sup>). Il lembo fogliare è ricoperto di ghiandole traslucide nere che danno alla foglia un aspetto punteggiato; in controtuce queste assomigliano a dei forellini e proprio per questo motivo è stata definita la specie “perforatum” (Figura 5<sup>36</sup>).

L'iperico porta sulle sue sommità delle infiorescenze a corimbo con cinque petali di colore giallo intenso e cinque sepali (Figura 4<sup>36</sup>). Anche i petali sono punteggiati e nel momento in cui vengono sfregati tra le dita le colorano di rosso per la presenza di alcuni componenti attivi, tra cui l'ipericina. Il frutto è una capsula ovoidale costituita da ghiandole rossastre <sup>3</sup>.



Figura 3. Infiorescenze gialle a corimbo di *H. perforatum* L.



Figura 4. Foglia di *H. perforatum* L. con punteggiatura ben visibile sul lembo fogliare.

## 2.2 Storia e tradizioni

*H. perforatum* L. è utilizzata come pianta medicinale da oltre 2000 anni. I medici greci del primo secolo, tra cui Ippocrate, Plinio e Dioscoride, la raccomandavano come diuretico, cicatrizzante per le ferite, trattamento per i disturbi mestruali e rimedio per vermi intestinali e morsi di serpente<sup>37</sup>. Gli antichi credevano che la pianta avesse proprietà mistiche e per questo motivo veniva raccolta per proteggersi dai demoni e scacciare gli spiriti maligni. Il nome generico *Hypericum* deriva proprio dal nome greco *hyperikon*. Tradotto letteralmente, il nome è un'associazione delle parole "*hyper*" (che significa sopra) e "*eikon*" (che significa immagine o apparizione), riferendosi alla presunta dote della pianta di tenere lontani gli spiriti maligni. Secondo una leggenda, l'effetto maggiore si ottiene quando viene raccolta il giorno di San Giovanni, il 24 giugno, spesso il momento di fioritura massima. Proprio per questo *H. perforatum* L. è anche conosciuto con il nome di "Erba di San Giovanni" o, in inglese, St. John's Wort<sup>38</sup>. Un'altra leggenda sostiene, invece, che la pianta rilasci il suo olio rosso sangue il 29 agosto, il giorno dell'uccisione di San Giovanni.

L'iperico ha continuato ad essere utilizzato come rimedio erboristico anche nel Medioevo. Nel sedicesimo secolo alcuni erboristi consigliavano preparazioni a base di Erba di San Giovanni per trattare ferite e alleviare il dolore<sup>37</sup>. Fu nel 1525 che Paracelso lo raccomandò per il trattamento della depressione, della malinconia e dell'eccessiva eccitazione<sup>39</sup>. Questo uso è poi proseguito anche in Europa diffondendosi in altri continenti. Nel corso degli anni le preparazioni a base di olio vegetale di Iperico sono state utilizzate per il trattamento delle emorroidi e diversi tipi di infiammazione. Altri invece lo hanno utilizzato per curare piaghe, ustioni e abrasioni, specialmente quelle che coinvolgevano i nervi<sup>37,40</sup>.

## 2.3 Profilo fitochimico

I composti caratteristici di questa pianta, responsabili dell'attività biologica, sono naftodiantroni (0,05-0,3%) e floroglucinoli.

I naftodiantroni comprendono ipericina (Figura 6<sup>35</sup>) e pseudoipericina, che si accumulano prevalentemente nei fiori e nei boccioli. Questi due composti si formano in seguito all'esposizione alla luce solare, a partire da due precursori

biosintetici, quali la protoipericina e la protopseudoipericina, che insieme a un piccolo quantitativo di ciclopseudoipericina costituiscono le “ipericine totali”<sup>41</sup>.

I principali floroglucinoli sono, invece, iperforina (2 - 4,5%) (Figura 6) e adiperforina (0,2-1,8%), poco stabili.

Tra i fitocomposti si trovano anche flavonoidi, tra cui i glicosidi della quercetina (2-4%) compresi iperoside, quercitrina, isoquercitrina, rutina e quercetina libera.

Altri componenti comprendono fenilpropanoidi, tra cui acido clorogenico, tannini condensati e proantocianidine oligomeriche, monomeri della catechina ed epicatechina, tracce di xantoni ed olio essenziale contenente prevalentemente n-alcani a lunga catena<sup>41</sup>.

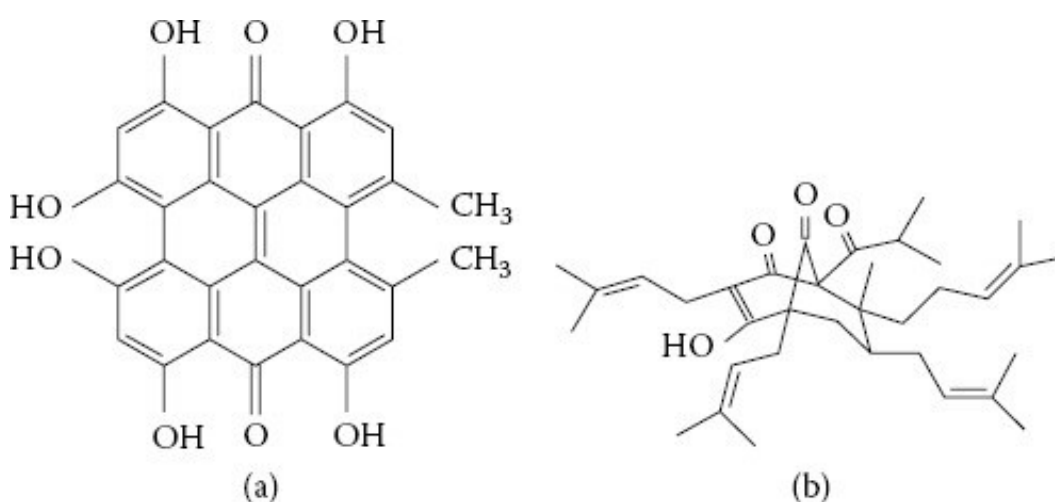


Figura 5. Strutture chimiche di ipericina (a) e iperforina (b)

## 2.4 Attività e proprietà farmacologiche

L'iperico è principalmente conosciuto per la sua attività antidepressiva, ma la sua composizione chimica è stata oggetto di approfondite ricerche che hanno evidenziato anche altre proprietà, tra cui effetti antivirali e antibatterici, proprietà anti-infiammatorie, antitumorali, antiossidanti e azioni neuroprotettive<sup>35</sup>.

### 2.4.1 Proprietà antibatteriche e antivirali

Gli estratti di *H. perforatum* L. sono stati impiegati per migliaia di anni nella cura di tagli, abrasioni e ferite, grazie alla loro capacità di agire come antibatterici nonché di ridurre gli stati infiammatori.



Il principale componente responsabile di questa attività risulta essere l'iperforina, che dimostra un'efficace azione contro i batteri gram-positivi, sebbene non mostra lo stesso impatto sui batteri gram-negativi <sup>42</sup>.

Gli estratti di SJW (St. John's Wort - Erba di San Giovanni) sono noti anche per la loro efficacia contro diverse classi di virus. Alcuni studi *in vitro* hanno indicato che le frazioni di SJW contenenti flavonoidi e catechine sono attive contro il virus dell'influenza<sup>43</sup>.

L'ipericina, invece, è in grado di inattivare i virus provvisti di *envelope*, ma non ha lo stesso effetto sui virus senza involucro. Questo avviene perché l'ipericina altera le proteine virali e inibisce la capacità dei virus di fondersi con le membrane cellulari<sup>44</sup>. Per questo motivo l'ipericina viene proposta come coadiuvante per inattivare i virus con involucro presenti nel sangue umano, come il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) nei pazienti affetti da AIDS<sup>45</sup>. I risultati di queste ricerche suggeriscono che l'attività anti-HIV dell'ipericina potrebbe essere sfruttata per sviluppare terapie più accessibili ed economiche, contribuendo così all'ampliamento dei presenti antiretrovirali.

#### 2.4.2 Proprietà antitumorali

Iperforina e ipericina sono state esaminate anche per le loro potenziali proprietà antitumorali. L'iperforina è in grado di inibire la crescita delle cellule tumorali sia *in vitro* che *in vivo* poiché induce l'apoptosi delle cellule tumorali mediante l'attivazione delle caspasi<sup>46</sup>. Questo la rende un interessante candidato come nuovo agente antineoplastico.

L'ipericina, invece, possiede proprietà fotodinamiche: in presenza di luce e ossigeno agisce come un potente fotosensibilizzante naturale, generando radicali superossido che a loro volta producono molecole di ossigeno singoletto capaci di uccidere le cellule tumorali<sup>47</sup>. Studi *in vitro* e *in vivo* condotti da Fox et al. <sup>48</sup> hanno dimostrato che l'ipericina fotoattivata con luce bianca o luce ultravioletta può indurre un'apoptosi quasi completa (94%) nelle cellule T del linfoma cutaneo.

Alcune ricerche evidenziano che ipericina e iperforina lavorano sinergicamente per ostacolare la crescita delle cellule leucemiche, mentre altri studi suggeriscono che l'ipericina da sola ha un debole effetto inibitorio sulla crescita delle cellule

cancerose. Tuttavia, quando è combinata con l'estratto metanolico di SJW si verifica un'inibizione duratura della crescita delle cellule insieme all'induzione dell'apoptosi e alla riduzione della fototossicità<sup>49</sup>.

Nonostante le promettenti scoperte su iperforina e ipericina come agenti anticancro, è evidente che sono necessarie ulteriori ricerche per valutarne l'efficacia sull'uomo, comprendere appieno il loro meccanismo d'azione e identificare eventuali reazioni avverse<sup>35</sup>.

#### 2.4.3 Proprietà antiossidanti e neuro-protettive

Recenti ricerche indicano che gli estratti di *H. perforatum* L. riducono lo stress ossidativo e, di conseguenza, prevengono la neurotossicità, l'infiammazione e problemi gastrointestinali.

Gli estratti di iperico ricchi di flavonoidi potrebbero rappresentare un trattamento efficace per i disturbi neurodegenerativi associati allo stress ossidativo come il morbo di Parkinson e l'Alzheimer<sup>50</sup>. In particolare, fitocomposti come la quercetina e il kaempferolo forniscono un'azione neuroprotettiva, poiché riducono l'ossidazione della membrana lipidica e mantengono il potenziale elettrico transmembrana<sup>51</sup>. I risultati positivi emersi da diversi studi *in vivo* hanno portato Sanchez-Reus et al. a suggerire che gli estratti standardizzati di iperico potrebbero essere una scelta di trattamento ideale per i pazienti anziani affetti da depressione e che presentano disturbi degenerativi correlati a un elevato stress ossidativo<sup>52</sup>.

### 2.5 La depressione e *H. perforatum* L.

La depressione è un disturbo che colpisce dal 7 al 12% della popolazione europea, con una maggiore incidenza in età adulta, ma con la possibilità di insorgere anche in adolescenza e nell'età senile. La sindrome depressiva si manifesta attraverso sintomi importanti, tra cui forti sentimenti di tristezza, sensi di colpa, perdita di interesse o piacere, stanchezza, pattern irregolari di sonno, difficoltà di concentrazione e un aumento o diminuzione dell'appetito. Il paziente inoltre presenta un'attitudine negativa, può essere irritabile e ansioso e tende all'isolamento sociale. Sintomi ancora più gravi includono pensieri ricorrenti di suicidio e morte<sup>3</sup>.

Si ritiene che la depressione abbia origine da un'alterazione della normale neurochimica cerebrale, in particolare da una carenza di neurotrasmettitori monoaminici come la noradrenalina, la dopamina e la serotonina situati a livello corticale e nel sistema limbico<sup>35</sup>.

La serotonina e la noradrenalina influenzano il comportamento mentale, mentre la dopamina è coinvolta principalmente nel controllo della locomozione e dell'apprendimento. Queste tre sostanze sono fondamentali per il normale funzionamento del cervello<sup>53</sup>.

La serotonina, o 5-idrossitriptamina (5-HT), regola varie attività tra cui l'umore, la memoria e l'omeostasi gastrointestinale<sup>54</sup>.

I farmaci antidepressivi, definiti timoletici o elevatori dell'umore, mirano ad aumentare i livelli di questi neurotrasmettitori e a modificare l'affinità e la densità dei recettori coinvolti. Questo spiega perché l'effetto terapeutico non è immediato e la remissione dei sintomi avviene solo dopo alcune settimane di trattamento.

I farmaci antidepressivi vengono classificati in diverse categorie:

1. Antidepressivi triciclici (TCA)
2. Inibitori delle mono-amino ossidasi (MAOI)
3. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina e noradrenalina (SNRI)

Tra gli effetti collaterali più temuti con questo tipo di trattamento vi è l'aumento dei pensieri suicidari, soprattutto nei pazienti giovani; inoltre a volte il 30-45% dei pazienti non risponde o risponde in modo insufficiente a un primo trattamento farmacologico<sup>3</sup>.

Nel mondo naturale, l'iperico è in grado di garantire un'attività antidepressiva supportata da studi *in vitro* e clinici, diventando un valido aiuto nel trattamento di questo disturbo ormai di primaria importanza.

#### 2.5.1 Attività antidepressiva di *H. perforatum* L.

Inizialmente, le prime ricerche condotte suggerivano che il principale componente antidepressivo dell'iperico fosse l'ipericina, che sembrava aumentare e stimolare il flusso sanguigno capillare.

Ricerche successive dimostrarono che l'ipericina riusciva ad inibire fortemente gli enzimi MAO-A e MAO-B. La MAO (mono-amino ossidasi) è un enzima preposto alla degradazione dei neurotrasmettitori aminici sopra citati (noradrenalina, dopamina, serotonina); inibire la loro degradazione significa quindi aumentare il loro livello nello spazio sinaptico e garantire il normale funzionamento cerebrale. Tuttavia, è emerso che l'ipericina da sola non può spiegare completamente l'attività antidepressiva di SJW, poiché le dosi necessarie per inibire in maniera considerevole le MAO erano molto più elevate rispetto a quelle presenti nei tessuti cerebrali umani a dosi normali<sup>35</sup>.

Le ricerche più recenti si sono concentrate sull'iperforina come principale agente antidepressivo. L'iperforina è considerata una *multi-target drug*, in quanto agisce promuovendo meccanismi multipli (Figura 6<sup>55</sup>). Ad esempio, è in grado di attivare i canali cationici TRPC6 (*transient receptor potential channels*) nella membrana pre-sinaptica, provocando un aumento dei livelli intracellulari di calcio e sodio. L'aumento del sodio riduce il gradiente ionico a livello delle terminazioni nervose, inibendo i trasportatori responsabili della ricaptazione della serotonina, noradrenalina e dopamina. In questo modo, l'iperforina promuove un incremento dei livelli dei neurotrasmettitori rilasciati, mantenendoli più a lungo nelle sinapsi. L'iperforina agisce anche come protonofoero, ovvero traslocatore di protoni, causando una corrente di protoni che acidifica il citoplasma, aumentando ulteriormente i livelli intracellulari di sodio. Questo contribuisce a una diminuzione della ricaptazione dei neurotrasmettitori nello spazio sinaptico.

In sintesi, l'iperico sembra agire attraverso una sinergia dei suoi componenti, innescando una serie di meccanismi d'azione a livello del SNC<sup>3</sup>.

L'iperforina, in particolare, aumenta anche il numero di recettori 5-HT, come dimostrato da studi condotti su cervelli dei ratti, suggerendo un possibile beneficio terapeutico a lungo termine derivante dal trattamento con SJW<sup>56</sup>.

Alcune meta-analisi e vari studi clinici hanno dimostrato che gli estratti di iperico sono clinicamente superiori al placebo e possono avere un'efficacia paragonabile ai farmaci antidepressivi SSRI nella terapia dei disordini depressivi di moderata intensità<sup>33</sup>.

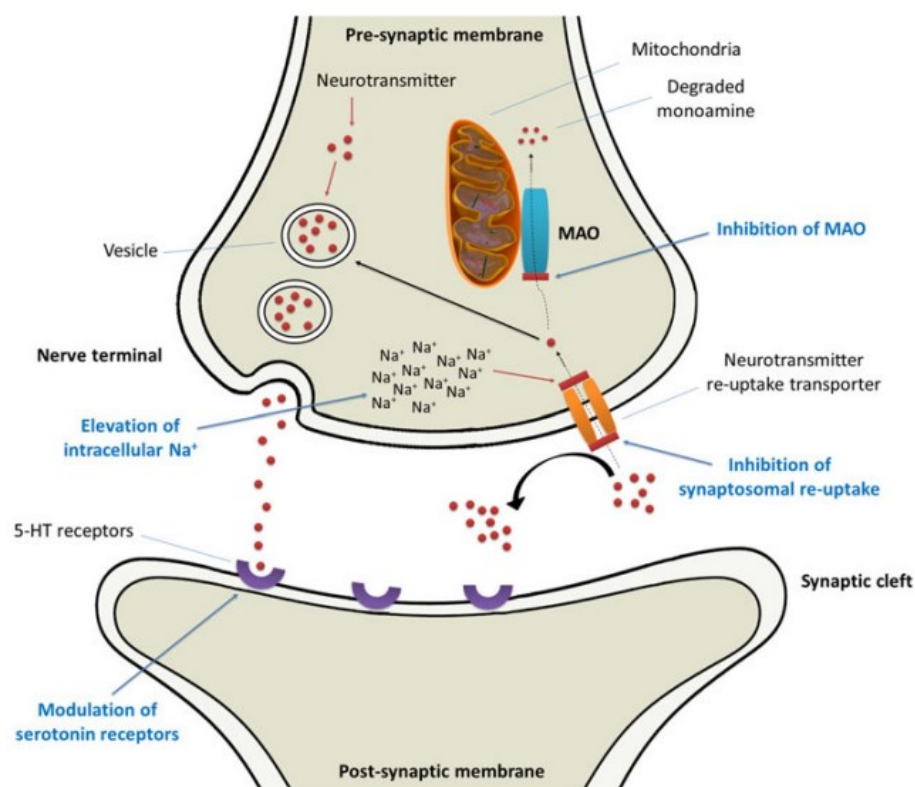


Figura 6. Potenziali meccanismi d'azione dell'attività antidepressiva di *H. perforatum* L.

### 2.5.2. Dosi

L'iperico negli integratori alimentari si trova in quantità minore rispetto alle dosi necessarie per avere un effetto farmacologico. Secondo le linee guida del Ministero della Salute, gli integratori alimentari contenenti iperico devono, infatti, includere le seguenti informazioni sull'etichetta e non superare certe concentrazioni in principio attivo:

- a) l'apporto giornaliero di ipericina, che non deve essere maggiore a 0,7 mg
- b) il rapporto iperforine/ipericina, che non deve essere superiore a 7. Per "iperforine" si intende la somma di iperforina e adiperforina presenti nell'estratto.

L'estratto di iperico è disponibile anche come farmaco da dispensare con ricetta medica. La posologia ottimale generalmente consigliata è di 300 mg di estratto, da assumere tre volte al giorno. L'effetto clinico dell'iperico si manifesta solitamente, come i farmaci antidepressivi, dopo 4-6 settimane di assunzione<sup>3</sup>.

## 2.6 Effetti indesiderati

I trattamenti a base di SJW, all'interno di prodotti fitoterapici e integratori, sono generalmente considerati sicuri quando somministrati alle dosi raccomandate. Tuttavia, come con qualsiasi sostanza farmacologicamente attiva, possono verificarsi effetti avversi. I più comuni includono sintomi gastrointestinali, reazioni allergiche, vertigini, confusione, agitazione e secchezza delle fauci. Di solito, questi effetti si manifestano in forma lieve, moderata o transitoria.

Le metanalisi condotte sugli studi clinici hanno rivelato che le segnalazioni di effetti collaterali e i tassi di interruzione della terapia sono inferiori al 2,5% nei pazienti che assumono l'iperico, una percentuale decisamente inferiore rispetto a coloro che assumono antidepressivi convenzionali.

Sulla base di studi *in vitro* e *in vivo*, gli estratti di questa pianta sembrano non avere effetti genotossici o mutageni. Ciononostante, sono stati segnalati casi isolati di neuropatia tossica acuta e ipomania indotta dall'uso di SJW<sup>35</sup>.

Alcune pubblicazioni scientifiche hanno riportato casi di sensibilizzazione acuta e subacuta, noti come "ipericismo". Questa reazione è attribuita all'ipericina che, se assunta ad elevate dosi (superiori a 0,5 mg) può causare la comparsa di eritemi soprattutto nelle persone con la carnagione chiara, nelle aree della pelle esposte alla luce solare<sup>3</sup>.

In particolare, un'eccessiva fototossicità cutanea è stata osservata con dosi elevate di ipericina (0,5 mg/kg di peso corporeo) quando assunta in associazione ai trattamenti per l'AIDS<sup>57</sup>.

Recenti ricerche condotte *in vitro* hanno suggerito che l'iperico potrebbe avere effetti fototossici sugli occhi. Schey et al hanno scoperto che l'ipericina, quando esposta alla luce, può causare danni alle proteine alfa-cristalline presenti nel cristallino oculare. Pertanto, le persone che assumono SJW dovrebbero adottare le giuste precauzioni, utilizzando occhiali da sole, per proteggere i propri occhi da un'eccessiva esposizione alla luce solare<sup>35</sup>.

E' stato anche segnalato che gli estratti di iperico possono aumentare il rischio di sviluppare la sindrome serotoninergica quando vengono assunti in associazione con farmaci che aumentano i livelli endogeni di serotonina nel SNC<sup>3</sup>.

## 2.7 Interazioni farmacologiche

Particolare attenzione deve essere posta alle possibili interazioni farmacologiche che si possono instaurare tra *H. perforatum* L. ed altri farmaci utilizzati in terapia. Ad oggi, l'Erba di San Giovanni rappresenta uno dei prodotti a base di erbe maggiormente coinvolto in tali interazioni<sup>58</sup>.

L'iperico è noto per essere un induttore di varie isoforme del citocromo P450, in particolare l'ipericina è un induttore del CYP1A2 e l'iperforina del CYP3A4. Ciò implica che la concomitante somministrazione di farmaci che vengono metabolizzati da tali citocromi può risultare in una riduzione della biodisponibilità e una mancata efficacia terapeutica, perché l'aumento del metabolismo si traduce in una diminuzione della concentrazione plasmatica di questi farmaci.

L'iperico può aumentare l'espressione della glicoproteina P (P-gP), un trasportatore responsabile dell'estrusione di xenobiotici e farmaci, situato a livello renale e intestinale. Questo meccanismo limita l'assorbimento di determinate sostanze e ne aumenta l'eliminazione.

Per tutti questi motivi, i preparati contenenti iperico non dovrebbero essere assunti in combinazione con farmaci che sono substrato di questi citocromi e della P-gP<sup>3</sup>.

### 2.7.1 Meccanismi di interazione

Il meccanismo di interazione farmacologica responsabile dell'induzione dei citocromi e della P-gP coinvolge l'attività degli estratti di iperico, in particolare dell'iperforina, sul recettore umano PXR (*Pregnane-X Receptor*), un membro della famiglia dei recettori nucleari definiti "orfani" (Figura 7).

Il PXR è codificato dal gene NR1I2 e ha il compito di regolare la trascrizione di vari geni, compresi quelli che codificano per il CYP3A e trasportatori di farmaci, come la P-gP.

Una volta somministrata, l'iperforina entra nelle cellule epatiche e si lega al recettore PXR formando un complesso funzionale che entra nel nucleo legandosi al PRE (*Pregnane Response element*). A questo punto il complesso PXR/PRE induce la trascrizione dei geni bersaglio, andando così ad aumentare la produzione di CYP3A4, CYP2B6 e P-gP.

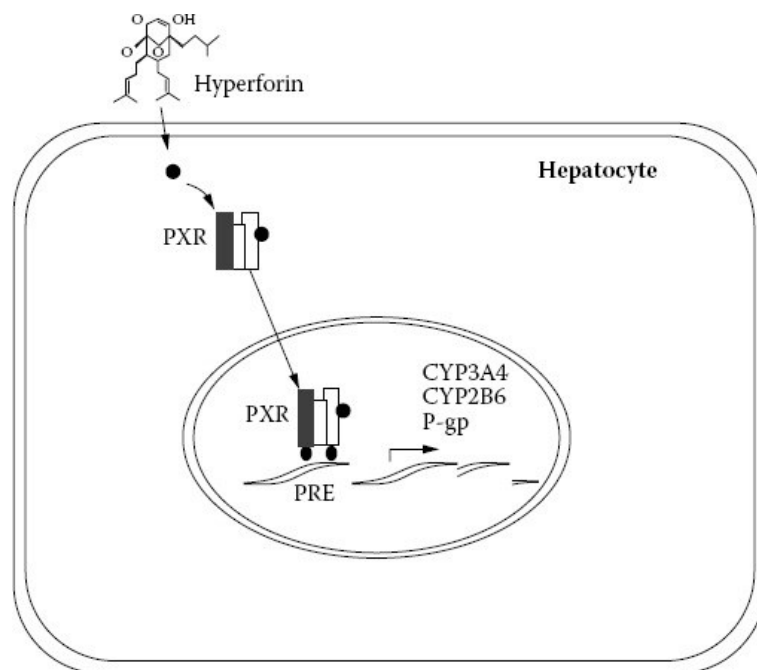


Figura 7. Diagramma illustrativo della via di induzione genica causata dall'iperforina in un epatocita.

### 2.7.2 Esempi di farmaci che interagiscono con *H. perforatum* L.

Diversi studi hanno confermato che l'iperico può avere interazioni clinicamente rilevanti con una vasta gamma di farmaci, tra cui immunosoppressori, contraccettivi orali, farmaci cardiovascolari, antitumorali, ansiolitici, antidepressivi, anestetici, ipoglicemizzanti, antimicrobici e farmaci utilizzati per trattare la tossicodipendenza<sup>58</sup>. In questo paragrafo verranno esaminate alcune delle suddette interazioni e saranno spiegate le potenziali conseguenze. La conoscenza e la comprensione di tali interazioni risultano di fondamentale importanza per far sì che possano essere evitate.

#### 2.7.2.1 Farmaci antidepressivi

Una serie di casi e segnalazioni individuali hanno evidenziato che l'Erba di San Giovanni ha la capacità di provocare interazioni farmacodinamiche con gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), dando origine alla sindrome serotoninergica o tossicità da serotonina. Questa condizione, potenzialmente pericolosa, è caratterizzata da un accumulo eccessivo di serotonina nello spazio sinaptico<sup>59,60</sup>.



I sintomi della sindrome serotoninergica possono variare da lievi a fatali e includono tipicamente alterazioni dello stato mentale, disfunzioni del sistema autonomo ed eccitazione neuromuscolare. Il trattamento consiste nella sospensione immediata dei farmaci serotoninergici, nell'idratazione e nell'assistenza per gestire la pressione sanguigna, l'iperpiressia e le complicanze respiratorie e cardiache. La sedazione è generalmente ottenuta attraverso l'uso di benzodiazepine<sup>59</sup>.

È interessante notare che gli SSRI sembrano non essere metabolizzati da enzimi CYP o dalla P-gP. In questi casi, si ipotizza un meccanismo farmacodinamico poiché sia l'SJW che gli SSRI inibiscono la ricaptazione della 5-HT<sup>58</sup>.

#### *2.7.2.2 Farmaci immunosoppressori*

Le interazioni tra l'Erba di San Giovanni e i farmaci immunosoppressori, in particolare ciclosporina e tacrolimus, presentano una questione di vitale importanza, in quanto se non sono conosciute possono causare conseguenze estremamente gravi nei pazienti che hanno subito un trapianto. L'interazione farmacocinetica tra l'iperico e la ciclosporina è quella più documentata. La ciclosporina, infatti, è un substrato della P-gP e viene inoltre metabolizzata dal CYP3A4.

Alcuni pazienti sottoposti a trapianto di cuore, rene o fegato e che stavano assumendo stabilmente la ciclosporina, hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli ematici di questo farmaco dopo la somministrazione concomitante dell'Erba di San Giovanni. In alcuni casi, questa interazione ha portato a episodi di rigetto acuto. In tutte queste circostanze la situazione clinica è migliorata dopo che è stata sospesa l'assunzione dell'estratto vegetale<sup>58</sup>.

#### *2.7.2.3 Contraccettivi orali*

Sono stati segnalati diversi episodi di sanguinamento intermestruale in giovani donne che stavano assumendo contraccettivi orali solo una settimana dopo aver iniziato a prendere l'Erba di San Giovanni. Altri studi clinici hanno riportato casi di donne rimaste incinta mentre utilizzavano contemporaneamente l'iperico e la pillola anticoncezionale.

Un caso clinico dettagliato riguarda una donna depressa di 36 anni<sup>61</sup>, che aveva iniziato un'automedicazione con l'Erba di San Giovanni per circa 3 mesi prima di rimanere incinta e non stava assumendo altri farmaci oltre al contraccettivo ormonale. Sia il sanguinamento intermestruale che la ridotta efficacia sono stati ricondotti alla diminuzione della concentrazione plasmatica dei componenti della pillola anticoncezionale, causata dall'assunzione di SJW.

L'iperico, infatti, aumenta la clearance dei componenti delle pillole, come etinilestradiolo, noretindrone e desogestrel, determinando dei fenomeni di sanguinamento. Tuttavia, è interessante notare che estratti di iperico con bassi livelli di iperforina non alteravano la farmacocinetica dei componenti ormonali di un contraccettivo orale. Questo aspetto sottolinea ulteriormente il fatto che l'iperforina sia il composto maggiormente responsabile delle interazioni farmacologiche indotte da SJW<sup>58</sup>.

#### *2.7.2.4 Farmaci anticoagulanti*

L'anticoagulante warfarina è uno dei farmaci più studiati per quanto riguarda le interazioni farmacologiche, in quanto ha un indice terapeutico molto ristretto.

La warfarina esiste come una miscela racemica di 2 enantiomeri: la R-warfarina, che viene metabolizzata dal CYP1A2 e dal CYP3A4, e la S-warfarina, più potente, che viene metabolizzata principalmente dal CYP2C9<sup>58</sup>.

Un trial clinico è stato condotto su 12 volontari sani di sesso maschile, divisi in due gruppi. Il primo gruppo è stato trattato con 1 g di fiori di iperico (contenenti 0.825 mg di ipericina e 12.5 mg di iperforina) due volte al giorno, mentre il secondo gruppo non ha ricevuto alcun trattamento. Entrambi i gruppi hanno assunto il warfarin entro sette giorni. I risultati hanno dimostrato che l'iperico ha influenzato la farmacocinetica di entrambi gli enantiomeri comportando una significativa riduzione dell'efficacia anticoagulante della warfarina dovuta all'aumento della clearance. Da questo studio è stato possibile affermare che l'iperico è in grado di indurre anche il CYP2C9 poiché ha influenzato e alterato la farmacocinetica dell'enantiomero S.

Nel 2011 è stato segnalato un caso di sanguinamento gastrointestinale in un paziente di 85 anni, con una storia di ipertensione e infarto miocardico, causato

dall'uso concomitante di SJW e warfarin. Il fenomeno potrebbe essere spiegato dal fatto che l'iperico contiene al suo interno anche sostanze come flavonoli, biflavoni, diantroni e fenilpropani, che insieme potrebbero influenzare il metabolismo del farmaco potenziandone l'effetto sulla cascata della coagulazione.

Tutti questi risultati indicano che le possibili interazioni tra l'Erba di San Giovanni e la warfarina non dovrebbero essere sottovalutate; quindi la combinazione delle due sostanze dovrebbe essere evitata<sup>62</sup>.

#### 2.7.2.5 Farmaci antitumorali

In uno studio randomizzato, cinque pazienti oncologici sono stati trattati con irinotecan (350 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa), profarmaco metabolizzato dal CYP3A4 impiegato nel trattamento del cancro del colon-retto in co-somministrazione o meno con iperico per via orale (900 mg al giorno per 18 giorni). I risultati hanno dimostrato che i livelli plasmatici del metabolita attivo diminuivano del 42% in seguito alla co-somministrazione di SJW<sup>63</sup>.

L'imatinib, un altro farmaco chemioterapico impiegato per trattare alcune forme di leucemia, viene principalmente metabolizzato dal CYP3A4. Due studi separati condotti su volontari sani hanno rivelato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di imatinib quando è stato somministrato insieme all'iperico. In uno di questi studi, che ha coinvolto 13 volontari adulti sani, sono state somministrate dosi singole di 400 mg di imatinib per via orale prima e dopo due settimane di trattamento con SJW (300 mg tre volte al giorno). L'estratto ha alterato significativamente la farmacocinetica dell'imatinib, portando ad una riduzione del 32% nell'AUC (*area under the curve* – area sotto la curva), del 29% nella concentrazione massima osservata e del 21% nell'emivita.

Questi risultati possono essere applicati anche ad altri chemioterapici, come il docetaxel, appartenente alla classe dei farmaci definiti taxani che agiscono polimerizzando la tubulina e rompendo il fuso mitotico con conseguente inibizione della divisione cellulare. Alcune colture di epatociti umani sono state utilizzate per caratterizzare l'effetto dell'iperforina sul metabolismo del docetaxel. Usando un dosaggio regolare di estratto di iperico di 900 mg/giorno si sono raggiunte

concentrazioni clinicamente rilevanti di iperforina che hanno fortemente indotto il metabolismo del docetaxel, aumentandone la degradazione fino a sette volte<sup>64</sup>.

È essenziale che i medici avvisino i pazienti di queste potenziali interazioni farmacologiche al fine di evitare la somministrazione concomitante di imatinib o docetaxel insieme all'estratto di iperico. Questo è fondamentale per preservare l'efficacia clinica dei chemioterapici e garantire il successo della terapia<sup>64</sup>.

#### *2.7.2.6 Anestetici*

L'uso di fitoterapici prima di un intervento chirurgico può avere un impatto negativo durante il periodo perioperatorio ed è per questo motivo che ai pazienti viene spesso chiesto di interrompere l'assunzione di tali prodotti prima dell'operazione.

È stato riportato un caso di risveglio ritardato in una donna di 21 anni a cui è stata indotta un'anestesia con fentanyl e propofol, mantenuta con sevoflurano in ossigeno e protossido d'azoto. Con questo schema di trattamento, il tempo di anestesia totale solitamente persiste per circa 10 minuti. Tuttavia, 30 minuti dopo, la paziente non si era ancora svegliata nonostante fosse sottoposta a stimolazione dolorosa. È stato necessario attendere 90 minuti dall'inizio dell'anestesia prima che la paziente si svegliasse e aprisse gli occhi. Durante il periodo di recupero ha negato di aver assunto benzodiazepine, barbiturici o cannabinoidi prima dell'intervento; tuttavia, ha dichiarato di aver utilizzato l'Erba di San Giovanni nei tre mesi precedenti per trattare la depressione, su consiglio di un erborista. Inoltre, aveva aumentato la dose raccomandata dopo alcune settimane, poiché aveva avvertito che il suo effetto antidepressivo sembrava non manifestarsi completamente. Il meccanismo effettivo di questa interazione è però attualmente sconosciuto<sup>58</sup>.

In un altro caso, si è verificato un episodio di collasso cardiovascolare in una donna di 23 anni durante l'anestesia generale indotta con fentanil e propofol. Sono invece stati utilizzati come rilassanti muscolari succinilcolina e d-tubocurarina.

Poco dopo l'induzione dell'anestesia, la paziente è diventata ipotesa e poco reattiva agli agenti vasocostrittori adrenergici come efedrina e fenilefrina. In fase di risveglio, la paziente ha dichiarato di aver assunto regolarmente SJW per il trattamento della depressione nei sei mesi precedenti. La causa e il meccanismo di

tale interazione sono sconosciuti, sebbene gli esperti hanno ipotizzato che SJW potrebbe influire negativamente sull'espressione dei recettori adrenergici<sup>58,65</sup>.

#### *2.7.2.7 Farmaci utilizzati per le tossicodipendenze*

Per quanto riguarda le interazioni tra iperico e farmaci utilizzati per le tossicodipendenze in letteratura sono riportati principalmente dei *case reports* su uno o un numero limitato di soggetti.

Il metadone è un farmaco impiegato per il trattamento controllato della dipendenza da eroina che viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4. In uno studio condotto su quattro pazienti tossicodipendenti, l'Erba di San Giovanni ha ridotto la concentrazione di metadone rispetto alla dose somministrata. Due di questi pazienti hanno riferito sintomi correlati a una sindrome di astinenza<sup>66</sup>.

Un altro caso coinvolge il bupropione, il primo farmaco usato per smettere di fumare non basato sulla nicotina, che agisce inibendo la ricaptazione della dopamina nelle vescicole sinaptiche neuronali. Una donna di 58 anni ha manifestato una distonia oro-facciale prolungata dopo la terapia con bupropione e SJW. La paziente presentava movimenti distonici che interessavano il lato destro del viso, del collo e del braccio destro. Si ritiene che, in questo caso, si sia verificato un effetto aggiuntivo sull'inibizione della ricaptazione della serotonina, con conseguenti effetti dopaminergici indesiderati come la distonia.

È stato anche segnalato un caso di sindrome serotoninergica risultante dalla co-somministrazione di SJW e triptofano in un giovane di 19 anni che stava utilizzando per "disintossicarsi" dall'ecstasy. Il triptofano è il precursore della serotonina, il che spiega l'aumento dei livelli cerebrali di 5-HT<sup>58</sup>.

## **CAPITOLO 3 – CENNI DI FITOSORVEGLIANZA E CONSIGLI PRATICI**

In questo capitolo, verranno affrontati brevemente i temi della fitosorveglianza e del monitoraggio della sicurezza dei prodotti naturali. Attraverso un sistema di farmacovigilanza, che raccoglie dati sulle reazioni avverse ai farmaci e sull'uso contemporaneo di prodotti naturali, è possibile valutare e, potenzialmente, adottare misure regolatorie per assicurare il benessere della popolazione. Le segnalazioni spontanee diventano, quindi, strumenti indispensabili e insostituibili in questo processo.

### **3.1 La fitosorveglianza**

I prodotti di origine naturale e gli integratori sono di libera vendita, ma se utilizzati impropriamente, senza considerare l'età o le condizioni fisiologiche e patologiche, possono comportare rischi per la salute. Spesso i medici non vengono informati dai pazienti sul loro utilizzo quando prescrivono i farmaci, a causa della percezione che questi prodotti siano innocui, e questo può comportare l'insorgenza di interazioni farmacologiche non riconosciute. Molto spesso i pazienti fanno uso di prodotti naturali senza il controllo del medico considerando ciò che è naturale tutto sicuro<sup>3</sup>. Ciò implica la necessità di un attento monitoraggio delle reazioni avverse, al fine di identificare possibili rischi attraverso sistemi di “segnalazione spontanea” per mettere in evidenza possibili segnali di allarme.

Nella primavera del 2002, è stato reso operativo in Italia un primo sistema di fitosorveglianza presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che permettesse di raccogliere dati relativi all'insorgenza di effetti avversi dovuti all'uso di prodotti naturali, erboristici, integratori e prodotti omeopatici. Nei primi cinque anni di attività, sono state raccolte oltre 230 segnalazioni di eventi avversi e interazioni, più o meno gravi, utilizzando il metodo della segnalazione spontanea. Un dato interessante emerso dall'ISS è stato l'alta incidenza di pazienti che stavano assumendo contemporaneamente erbe e farmaci. Questo fatto dimostra inequivocabilmente che il problema esiste ed è importante affrontarlo. È stato, inoltre, evidenziato come sia fondamentale migliorare non solo la quantità delle segnalazioni, ma anche la qualità dei dati forniti allo scopo di effettuare valutazioni complete ed evitare giudizi parziali o errati. Il compito più difficile per gli esperti

dell'ISS è proprio quello di valutare e interpretare le segnalazioni che coinvolgono l'assunzione contemporanea di erbe, con o senza farmaci di sintesi. Per tale motivo, dall'anno 2006, l'ISS ha avviato corsi specializzati rivolti a medici e farmacisti, focalizzati su “riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale”<sup>2</sup>.

Il sistema di fitosorveglianza si basa, infatti, sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse che si verificano dopo l'assunzione di:

1. Integratori alimentari.
2. Preparazioni galeniche a base di droghe vegetali e loro derivati.
3. Altri preparati a base di piante medicinali non incluse nei punti precedenti ed altri preparati di origine naturale (es. propoli, estratti di lumaca).
4. Medicinali omeopatici privi di codice AIC (non registrati presso l'AIFA).

Le segnalazioni vengono raccolte in un unico centro presso l'Istituto Superiore di Sanità. La valutazione dei casi gravi e dei segnali evidenziati è affidata ad un Comitato scientifico composto da esperti in farmacologia, farmacognosia, fitoterapia, botanica, tossicologia e omeopatia.

La raccolta delle segnalazioni veniva inizialmente effettuata mediante un'apposita scheda (Figura 8) anonima compilata dal paziente, disponibile per il download sul portale dell'Istituto Superiore di sanità. La scheda include:

- 1) Informazioni sul paziente:
  - Dati demografici
  - Data di insorgenza della reazione
  - Descrizione della reazione
  - Gravità
  - Risoluzione della reazione, se avvenuta
- 2) Informazioni sul prodotto
  - Denominazione del prodotto sospetto e la composizione descritta in etichetta
  - Durata dell'uso

- Terapia farmacologica concomitante (se presente)
  - Eventuale ripresa dell'uso e ricomparsa dei sintomi
- 3) Informazioni sul segnalatore
- Qualifica (medico di medicina generale, farmacista, specialista)
  - Dati del segnalatore

Dopo che la scheda era stata compilata, questa poteva essere inviata via fax o mail al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Una volta ricevuta, dopo aver verificato la completezza delle informazioni, potevano essere richieste al segnalatore ulteriori specifiche.

In situazioni in cui era richiesta un'indagine più approfondita, veniva acquisito il prodotto assunto per effettuare analisi di laboratorio volte ad identificare problemi di qualità (sostituzione, adulterazione)<sup>3</sup>.





SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI E A INTEGRATORI ALIMENTARI				
INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI	2. ETÀ*	3. SESSO	4. PESO CORPOREO	5. ORIGINE ETNICA
6. EVENTUALE STATO DI GRAVIDANZA ALLATTAMENTO		7. DATA INSORGENZA REAZIONE		
<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> settimana <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
8. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI		11. LA REAZIONE È MIGLIORATA CON LA SOSPENSIONE?		
		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
		12. È STATA ESEGUITA TERAPIA SPECIFICA?		
		<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI QUALE? _____		
9. EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI E/O DI LABORATORIO RILEVANTI:		13. GRAVITÀ DELLA REAZIONE	14. ESITO	
		<input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> MORTE	<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> REAZIONE PERSISTENTE <input type="checkbox"/> MORTE	
10. COMMENTI SULLA RELAZIONE TRA PRODOTTO E REAZIONE				
<input type="checkbox"/> CERTA <input type="checkbox"/> PROBABILE <input type="checkbox"/> POSSIBILE <input type="checkbox"/> DUBBIA <input type="checkbox"/> SCONOSCIUTA				
INFORMAZIONI SUL PRODOTTO				
15. PRODOTTO SOSPETTO (indicare la denominazione e la composizione come descritte in etichetta)				
15-a QUALIFICA DEL PRODOTTO		15-b PRODUTTORE		
<input type="checkbox"/> GALENICO <input type="checkbox"/> PRODOTTO ERBOERISTICO <input type="checkbox"/> INTEGRATORE <input type="checkbox"/> ALIMENTO <input type="checkbox"/> ALTRO: _____				
16. DOSAGGIO / DIE	17. VIA DI SOMMINISTRAZIONE	18. DURATA DELL'USO DAL _____ AL _____	19. RIPRESA DELL'USO RICOMPARSA DEI SINTOMI	
			<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL PRODOTTO È STATO ASSUNTO O PRESCRITTO				
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO				
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI (specificare)				
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREDISPONENTI				
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE				
24. QUALIFICA		25. DATI DEL SEGNALATORE		
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> SPECIALISTA		NOME E COGNOME INDIRIZZO TEL. FAX E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA		

Inviare la scheda compilata al fax n. 06 49904248

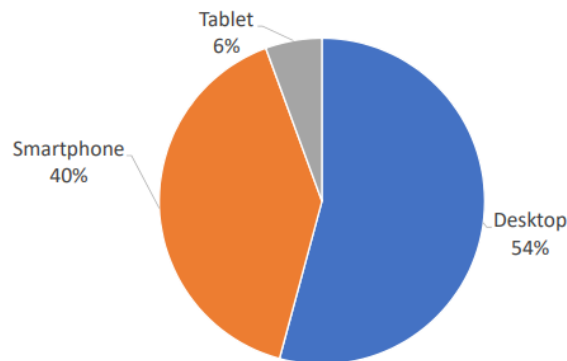
Figura 8. Scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa  
([https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/pdf/scheda\\_fito.pdf](https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/pdf/scheda_fito.pdf))

### 3.2 VigiErbe: il sistema online di fitovigilanza

Attualmente in Italia il sistema di fitosorveglianza è attuato attraverso la piattaforma VigiErbe ([www.vigierbe.it](http://www.vigierbe.it)). Questo sito è al momento l'unica piattaforma on-line, sviluppata dall'Università di Verona, attraverso cui segnalare le sospette reazioni avverse verificatesi dopo l'assunzione dei prodotti sopra menzionati. L'utilizzo di una piattaforma on-line facilmente accessibile e utilizzabile sia da sistemi fissi che mobili (Figura 9) permette una più veloce e uniforme raccolta di dati sul territorio nazionale <sup>67</sup>.

Gli obiettivi principali del progetto VigiErbe sono i seguenti:

- Digitalizzare il processo di segnalazione di eventi avversi causati da prodotti naturali/integratori.
- Semplificare il processo di segnalazione, rendendolo accessibile sia tramite dispositivi fissi che mobili.
- Incrementare il numero di segnalazioni provenienti da cittadini e operatori sanitari.
- Migliorare la comunicazione e l'interazione con la Rete Nazionale di Farmacovigilanza



*Figura 9. Grafico a torta che esprime in percentuale i dispositivi di accesso a VigiErbe (ISS - XXVII Seminario Nazionale)*

La piattaforma consente di inviare segnalazioni senza la necessità di registrazione, rendendo l'intero processo estremamente accessibile. Le informazioni richieste sono relative al paziente coinvolto, le reazioni sperimentate, i prodotti utilizzati e i

dettagli per il contatto. Solo pochi campi sono obbligatori e questo comporta facilità d'uso.

In particolare, si richiede di fornire la data in cui è insorta la reazione, la data d'inizio terapia, il suo esito e la valutazione della gravità. È possibile, inoltre, fare una descrizione dell'evento avverso e del farmaco tramite un campo di testo libero. Una volta inviata, la segnalazione viene direttamente inclusa nel database di fitovigilanza e se il segnalatore ha fornito un indirizzo e-mail, riceverà un messaggio di ringraziamento contenente il codice di riferimento della segnalazione (ISS – XXVI Seminario Nazionale).

### **3.3 Consigli pratici**

Molti casi di HDI sono sconosciuti perché i pazienti tendono a non menzionarle o a sottovalutarle, e talvolta i medici non le segnalano. Pertanto, è consigliabile adottare un approccio basato sul buonsenso<sup>2</sup>:

1. Informazione e prudenza e non allarmismo
2. Attenzione all'aumento del numero dei farmaci: l'incidenza delle reazioni avverse da farmaci e delle interazioni farmacologiche tende ad aumentare con il crescente numero di farmaci utilizzati.
3. Prudenza nell'anziano principalmente per tre motivi:
  - a) Si verifica una riduzione fisiologica della funzione di molti organi e apparati.
  - b) La presenza di comorbidità, ovvero la coesistenza di più patologie.
  - c) La presenza di poli-farmacoterapie.
4. Automedicazione: è consigliabile solo per brevi periodi e per disturbi di lieve entità.
5. Raccolta della storia clinica: quando il medico raccoglie la storia clinica del paziente, dovrebbe sempre chiedere se quest'ultimo sta assumendo erbe medicinali per qualsiasi scopo e sotto qualunque forma. Questa informazione è essenziale per garantire una terapia sicura ed efficace.

## CONCLUSIONI

La contemporanea assunzione di farmaci e prodotti fitoterapici, erbe, integratori alimentari e rimedi naturali può determinare l'insorgenza di interazioni farmacologiche che possono influenzare l'efficacia o la sicurezza di entrambi, con effetti avversi anche di grave entità.

Grazie agli studi clinici analizzati, è stato possibile confermare che, nonostante i benefici potenziali dei prodotti fitoterapici, è un errore comune considerarli completamente innocui. Possono verificarsi interazioni tra erbe e farmaci convenzionali, che potrebbero passare inosservate per diversi motivi.

Come evidenziato in questo elaborato, *Hypericum perforatum* L. rappresenta una delle piante maggiormente coinvolte in queste dinamiche.

Nonostante la crescente popolarità di questo rimedio naturale per la depressione, è essenziale comprendere che può avere interazioni con farmaci essenziali per la vita e terapie a lungo termine, tra cui farmaci anticoagulanti, immunosoppressori, chemioterapici, anti-HIV. Spesso, infatti, i pazienti non lo considerano una sostanza chimica attiva e paragonabile agli antidepressivi di sintesi e questo può comportare rischi e conseguenze anche gravi per la salute.

Dai casi clinici esaminati emerge che è importante prestare particolare attenzione quando si assumono questi farmaci in concomitanza con l'iperico. Alcuni immunosoppressori, come la ciclosporina, potrebbero portare ad episodi di rigetto quando assunti con SJW.

Queste interazioni possono verificarsi sia a livello farmacocinetico, quando SJW viene combinata con farmaci che sono substrati del CYP, tra cui le isoforme CYP3A4, 2E1, 2C19 e/o della P-gP, sia a livello farmacodinamico, provocando per esempio la sindrome serotoninergica, quando l'Erba di San Giovanni viene associata a farmaci che agiscono sul sistema serotoninergico.

Pertanto, chi assume l'iperico insieme ad altri farmaci dovrebbe essere consapevole di queste potenziali interazioni e segnalarne l'uso agli operatori sanitari. La mancata segnalazione al medico e al personale sanitario dell'utilizzo di prodotti a base di iperico da parte dei pazienti ha, infatti, causato l'insorgenza di molte interazioni di rilevanza clinica, anche grave.

La rilevanza clinica delle interazioni di alcuni farmaci e prodotti fitoterapici rimane, tuttavia, in generale ancora poco nota. Spesso manca una caratterizzazione completa dei composti bioattivi presenti in alcuni prodotti a base di erbe e questo potrebbe influenzare molto il possibile rischio di interazioni. È auspicabile condurre ulteriori ricerche per confermare e valutare l'effettiva rilevanza clinica di queste potenziali interazioni.

È fondamentale informare la popolazione generale sui rischi potenziali delle interazioni tra farmaci e prodotti naturali. In particolare, bisognerebbe promuovere il concetto che sia importante comunicare sempre al medico, al farmacista o all'erborista l'assunzione di medicinali.

In quest'ottica il supporto fornito dai sistemi di fitosorveglianza, che raccolgono e valutano le reazioni avverse o interazioni causate dai prodotti naturali, costituisce un mezzo indispensabile per la comunicazione con le istituzioni tecniche e scientifiche, al fine di identificare nuove interazioni o effetti collaterali. La collaborazione tra pazienti, professionisti sanitari e ricercatori è essenziale per un sistema di fitovigilanza efficiente e adeguato.

## BIBLIOGRAFIA

1. de Lima Toccafondo Vieira M, Huang SM. Botanical-drug interactions: a scientific perspective. *Planta Med* 2012; 78(13):1400-15.
2. Firenzuoli F. *Interazioni Tra Erbe, Alimenti e Farmaci*. 2a edizione. Tecniche nuove; 2009.
3. Mazzanti G, Dell'Agli M, Izzo AA. *Farmacognosia e Fitoterapia: Basi Farmacologiche e Aspetti Applicativi*. Piccin; 2020.
4. Hasler JA, Estabrook R, Murray M, et al. Human cytochromes P450. *Mol Aspects Med* 1999; 20 (1-2):1-137.
5. Omura T. Forty years of cytochrome P450. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 266(3): 690-8.
6. Stavropoulou E, Pircalabioru GG, Bezirtzoglou E. The Role of Cytochromes P450 in Infection. *Front Immunol*. 2018 Jan 31;9:89. doi: 10.3389/fimmu.2018.00089. PMID: 29445375; PMCID: PMC5797775.
7. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12808. doi:10.3390/ijms222312808
8. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. *Oman Med J*. 2011 Mar;26(2):77-83. doi: 10.5001/omj.2011.21. PMID: 22043389; PMCID: PMC3191675.
9. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62(10):1481-1502 10.2165/00003495-200262100-00005.
10. Kirby BJ, Unadkat JD. Grapefruit juice, a glass full of drug interactions? *Clin Pharmacol Ther* 2007. May;81(5):631-633 10.1038/sj.clpt.6100185[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. de Castro WV, Mertens-Talcott S, Derendorf H, Butterweck V. Grapefruit juice-drug interactions: Grapefruit juice and its components inhibit P-glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *J Pharm Sci* 2007. Oct;96(10):2808-2817 10.1002/jps.20975.
12. Finberg JPM, Gillman K. Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the "cheese effect." In: Youdim MBH, Douce P, eds. *International Review of Neurobiology*. Vol 100. Academic Press; 2011:169-190. doi:10.1016/B978-0-12-386467-3.00009-1
13. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab* 2012; 13(5):640-51.
14. Oga EF, Sekine S, Shitara Y, Horie T. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016 Apr;41(2):93-108. doi: 10.1007/s13318-015-0296-z. PMID: 26311243.

15. Markowitz JS, Zhu HJ. Limitations of in vitro assessments of the drug interaction potential of botanical supplements. *Planta Med* 2012; 78(13):1421-7.
16. Masini C, Chiarini G, Urbani MP. Società Italiana di Medicina Generale. *SIMG*. Published online 2002.
17. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *Cmaj* 2006; 174(9):1281-2.
18. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, et al. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res* 2009; 23(12):1795-6.
19. Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv* 1999; 50(7):969-70.
20. Meijerman, I., J.H. Beijnen, and J.H. Schellens, Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist*, 2006. 11(7): p. 742-52.
21. Gratus, C., et al., The use of herbal medicines by people with cancer: a qualitative study. *BMC Complement Altern Med*, 2009. 9: p. 14.
22. He, S.M., et al., Effects of herbal products on the metabolism and transport of anticancer agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010. 6(10): p. 1195-213.
23. Smith, P., et al., The influence of St. John's wort on the pharmacokinetics and protein binding of imatinib mesylate. *Pharmacotherapy*, 2004. 24(11): p. 1508-14.
24. Laffranchi A. Europa Uomo Italia Onlus. *Erbe e Chemioterapia: le combinazioni da evitare*. 2012;(n.10).
25. Lee, S.A., et al., Anti-HIV-1 efficacy of extracts from medicinal plants. *J Microbiol*, 2010. 48(2): p. 249-52.
26. Liu, J., The use of herbal medicines in early drug development for the treatment of HIV infections and AIDS. *Expert Opin Investig Drugs*, 2007. 16(9): p. 1355-64.
27. Patel, J., et al., In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in P-gp and CYP3A4 activity. *Am J Ther*, 2004. 11(4): p. 262-77.
28. Piscitelli, S.C., et al., The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(2): p. 234-8.
29. Kasibhatta, R. and M.U. Naidu, Influence of piperine on the pharmacokinetics of 32 nevirapine under fasting conditions: a randomised, crossover, placebo-controlled study. *Drugs R D*, 2007. 8(6): p. 383-91.
30. Bhardwaj, R.K., et al., Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 302(2): p. 645-50.

31. Methlie, P., et al., Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165(5): p. 761-9.
32. Nebel, A., et al., Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*, 1999. 33(4): p. 502.
33. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD000448.
34. Gleason H. A, Cronquist A. *Manual of Vascular Plants of Northeastern United States and Adjacent Canada*. 2nd ed. Bronx, NY: The New York Botanical Garden; 1991.
35. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, eds. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Accessed September 2, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92750/>
36. Scheda IPFI, *Acta Plantarum Hypericum\_perforatum*. Accessed September 3, 2023. [https://www.actaplantarum.org/flora/flora\\_info.php?id=501252](https://www.actaplantarum.org/flora/flora_info.php?id=501252)
37. Castleman M. *The New Healing Herbs: The Classic Guide to Nature's Best Medicines Featuring the Top 100 Time-Tested Herbs*. Emmaus, PA: Rodale Press; 2001.
38. Foster S. "St. John's Wort." 2000.
39. Clement K, Covertson C, Johnson M. J, Dearing K. St. John's wort and the treatment of mild to moderate depression: A systematic review. *Holist Nurs Pract*. 2006;20(4):197–203.
40. Foster S, Duke J. A. *Eastern/Central Medicinal Plants and Herbs*. New York: Houghton Mifflin Company; 2000. The Peterson Field Guides Series.
41. Lugli A, Pescari M, Monti F, Ghelardini C, Galeotti N. *Monografie ESCOP, Le Basi Scientifiche Dei Prodotti Fitoterapici*. prima edizione italiana dellaseconda edizione inglese. *Planta medica*; 2006.
42. Bystrov N. S, Chernov B. K, Dobrynin V. N, Kolosov M. N. The structure of hyperforin. *Tetrahedron Lett*. 1975;32:2791–4.
43. Mishenkova E. L, Derbentseva N. A, Garagulya A. D, Litvin L. N. Antiviral properties of St. John's wort and preparations produced from it. *Transactions of the Congress of Microbiologists of the Ukraine*. 1975;4:222–322.
44. Degar S, Prince A. M, Pascual D. et al. Inactivation of the human immunodeficiency virus by hypericin: Evidence for photochemical alterations of p24 and a block in uncoating. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992;8:1929–36.
45. Holden C. Treating AIDS with worts. *Science*. 1991;254:522.



46. Schempp C. M, Kirkin V, Simon-Haarhaus B. et al. Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*. 2002;21:1242–50.
47. Agostinis P, Vantieghem A, Merlevede W, de Witte P. A. M. Hypericin in cancer treatment: More light on the way. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34:221–41.
48. Fox F. E, Niu Z, Tobia A, Rook A. H. Photoactivated hypericin is an anti-proliferative agent that induces a high rate of apoptotic death of normal, transformed, and malignant T-lymphocytes: Implications for the treatment of cutaneous lymphoproliferative and inflammatory disorders. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):327–32.
49. Roscetti G, Franzese O, Comandini A, Bonmassar E. Cytotoxic activity of *Hypericum perforatum* L. on K562 erythroleukemic cells: Differential effects between methanolic extract and hypericin. *Phytother Res*. 2004;18(1):66–72.
50. Zou Y. P, Lu Y. H, Wei D. Z. Protective effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *PhytotherRes*. 2010;24 1:S6–10.
51. Silva B, Oliveira P. J, Dias A, Malva J. O. Quercetin, kaempferol and biapigenin from *Hypericum perforatum* are neuroprotective against excitotoxic insults. *Neurotox Res*. 2008;13(3-4):265–79.
52. Sanchez-Reus M. I, Gomezdel Rio M. A, Iglesias I, Elorza M, Slowing K, Benedi J. Standardized *Hypericum perforatum* reduces oxidative stress and increases gene expression of antioxidant enzymes on rotenone-exposed rats. *Neuropharmacology*. 2007;52(2):606–16.
53. Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J Neurosci Nurs*. 2000;32(4):234-238. doi:10.1097/01376517-200008000-00008
54. Bamalan OA, Moore MJ, Al Khalili Y. Physiology, Serotonin. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 12, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
55. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(6):8496-8508. doi:10.1002/jcp.27781
56. Teufel-Meyer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of *Hypericum* extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT1 A and 5-HT2 A receptors. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:113–6.
57. Gulick R. M, McAuliffe V, Holden-Wiltse J. et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258. *Ann Intern Med*. 1999;130:510–4.

58. Borrelli F, Izzo AA. The AAPS Journal. *Herb–Drug Interactions with St John’s Wort (Hypericum perforatum): an Update on Clinical Observations*. 2009;2.
59. Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 12, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
60. Ellahi R. Serotonin syndrome: a spectrum of toxicity. *BJPsych advances*. 2015;21(5):324-332. doi:10.1192/apt.bp.114.013037
61. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John’s wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:112–3.
62. Milić N, Milosević N, Golocorbin Kon S, Bozić T, Abenavoli L, Borrelli F. Warfarin interactions with medicinal herbs. *Nat Prod Commun*. 2014;9(8):1211-1216.
63. Mathijssen RHJ, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John’s wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(16):1247-1249. doi:10.1093/jnci/94.16.1247
64. Caraci F, Crupi R, Drago F, Spina E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract. *Curr Drug Metab*. 2011;12(6):570-577. doi:10.2174/138920011795713706
65. Irefin S. A possible cause of cardiovascular collapse during anesthesia: long-term use of St. John’s Wort. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2000;12(6):498-499. doi:10.1016/S0952-8180(00)00199-9
66. Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John’s Wort - a case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(1):35-37. doi:10.1055/s-2003-38090
67. EpiCentro. VigiErbe: il sistema online di fitovigilanza. Accessed September 17, 2023. <https://www.epicentro.iss.it/fitosorveglianza/vigierbe>

## SITOGRAFIA

<https://www.epicentro.iss.it> (consultato il 17 settembre 2023)

<https://www.salute.gov.it/portale/home.html> (consultato il 2 settembre 2023)

<https://www.vigierbe.it/> (consultato il 17 settembre 2023)

<https://www.iss.it/> (consultato il 30 settembre 2023)

<https://www.aifa.gov.it/> (consultato il 18 agosto 2023)

## **RINGRAZIAMENTI**

*Desidero ringraziare di cuore la professoressa Daniela Gabbia, nonché relatrice di questa tesi, per avermi sostenuto e incoraggiato fin dall'inizio nella stesura di questo elaborato. Grazie per i suoi preziosi consigli e per il tempo che ha dedicato.*

*Ringrazio Lisa, Michela e Paolo e l'intero team dell'erboristeria "Erbeceario," per il sostegno e l'opportunità che mi hanno offerto durante il mio tirocinio. Grazie per aver condiviso le vostre conoscenze, esperienze e passione con me. Spero che ciò che mi avete insegnato sarà fondamentale per il mio futuro e la mia carriera.*

*Ringrazio i miei genitori per l'amore incondizionato, il sostegno e i sacrifici che hanno sempre fatto per me. Siete stati la mia luce anche nei momenti più bui e difficili. Vi sarò eternamente grata.*

*Ringrazio i miei compagni di corso, in particolare Brajan, Costanza, Giorgia e Sofia per essere stati parte integrante di questo significativo capitolo della mia vita e per il supporto reciproco che ci siamo sempre dati. Vi porto nel cuore.*

*Infine voglio ringraziare tutte quelle persone che sono state al mio fianco da sempre ma anche quelle che sono entrate nella mia vita di recente. Ciascuna di Voi ha contribuito a farmi crescere come persona, spronandomi e arricchendo la mia esperienza di vita.*

**GRAZIE A TUTTI VOI.**