



# Reazioni ai rimedi naturali

**N**egli ultimi tempi, l'uomo, sempre più sensibile al proprio benessere, si orienta a utilizzare rimedi naturali, non tenendo conto di loro eventuali effetti avversi, né delle possibili interazioni con i farmaci di sintesi. Per tale ragio-

ne, esiste la necessità di un sistema di vigilanza sulle medicine non convenzionali, analogo a quello esistente per i farmaci. La valutazione della sicurezza di un farmaco è, infatti, un processo complesso che inizia con gli studi preclinici e clinici e continua nella fa-

se post marketing. Gli studi randomizzati controllati sono considerati il *gold standard* per la valutazione degli effetti dei farmaci nelle migliori condizioni sperimentali, ma dal punto di vista della sicurezza presentano limiti qualitativi e quantitativi: il numero di sog-



## **Il ricorso a prodotti a base di piante officinali, a omeopatici e integratori alimentari si è diffuso in tutte le fasce della popolazione. E le reazioni avverse sono spesso legate a usi scorretti. Da questo numero, con cadenza mensile, una serie di articoli di fitovigilanza**

DI **ALESSANDRA PUGI**

CON LA COLLABORAZIONE DI E. GALLO, V. MASCHERINI, L. GORI, F. FIRENZUOLI, A. MUGELLI, A. VANNACCI;  
FARMACOLOGIA UNIVERSITÀ DI FIRENZE,  
SISTEMA DI FARMACOVIGILANZA E CENTRO DI RIFERIMENTO PER LA FITOTERAPIA, REGIONE TOSCANA

co, non è richiesto all'operatore sanitario di effettuare una diagnosi, ma di segnalare il semplice sospetto, un segnale che possa permettere al sistema di mettere in atto tutte le procedure necessarie a garantire la sicurezza dei pazienti.

Le reazioni avverse rappresentano una delle cause primarie di morbilità e mortalità e comportano rilevanti costi sociali ed economici. Da uno studio inglese condotto in due ospedali per la durata di sei mesi, è emerso che su ol-

tre 18.000 ricoveri ospedalieri, 1.225 (6,5 per cento) erano dovuti all'occorrenza di una ADR, per la maggior parte (72 per cento) definite evitabili. Il 16,6 per cento delle reazioni osservate era imputabile a interazioni di tipo farmacologico<sup>1</sup>. Risultati analoghi sono stati ottenuti in uno studio prospettico nazionale condotto in ventidue ospedali italiani: su un totale di 18.854 pazienti arruolati in pronto soccorso, il tasso di ospedalizzazione per evento avverso è stato del 4,3 per cento<sup>2</sup>.

getti coinvolti è limitato e le popolazioni studiate sono attentamente selezionate secondo criteri di inclusione ed esclusione; anche la durata dello studio rappresenta un punto critico, in quanto talvolta esiste una lunga latenza tra la somministrazione del farmaco e l'insorgenza della reazione avversa. Diventa, quindi, di fondamentale importanza l'attento monitoraggio di tutti i farmaci immessi in commercio al fine di identificare gli eventi avversi (ADR), in particolare quelli inattesi, nuovi per natura clinica, gravità o frequenza. Dal momento che uno degli obiettivi primari della farmacovigilanza è l'individuazione del segnale di allarme, ovvero il riconoscimento precoce di nuove reazioni avverse a farma-

## **Una rete organizzata**

Il sistema di farmacovigilanza è normato a livello nazionale dall'Agenzia italiana del farmaco, che fa capo all'*European medicines agency*. I dati riguardanti le segnalazioni di sospette reazioni avverse sono gestiti dalla rete nazionale di farmacovigilanza, che a sua volta è collegata a banche dati informatizzate europee e internazionali. Per quanto riguarda i prodotti omeopatici e fitoterapici, è stato recentemente implementato un sistema di fitovigilanza, coordinato dall'Istituto superiore di sanità, a cui partecipano il Centro di riferimento per la fitoterapia della Regione Toscana e il dipartimento di Farmacologia dell'Università di Firenze. Dal 2003, inoltre, è stata inserita nella scheda di segnalazione di reazione avversa a farmaco una nuova sezione destinata a raccogliere informazioni sull'uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, omeopatici e integratori alimentari.

## Bibliografia

1. Pirmohamed M. et al., *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients*. *BMJ*, 2004. 329(7456): p. 15-9.
2. Trifiro G. et al., *Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005. 14(5): p. 333-40.
3. Kongkaew C., Noyce P.R., Ashcroft D.M., *Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies*. *Ann Pharmacother*, 2008. 42(7): p. 1017-25.
4. Dantas F., Rampes H., *Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review*. *Br Homeopath J*, 2000. 89 Suppl 1: p. S35-8.
5. WHO. *Safety issues in the preparation of homeopathic medicines*. 2009; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16769e/s16769e.pdf>.
6. Corleto V.D. et al., *A case of oesophageal ulcer developed after taking homeopathic pill in a young woman*. *World J Gastroenterol*, 2007. 13(14): p. 2132-4.
7. Mortelmans L.J., Biesemans L., Van Rossom P., *Homeopathic products, not as innocent and safe as they seem? A case report*. *Eur J Emerg Med*, 2004. 11(4): p. 242-3.
8. Vannacci A. et al., *Too much effectiveness from a herbal drug*. *Br J Clin Pharmacol*, 2009. 67(4): p. 473-4.
9. Menniti-Ippolito F. et al., *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008. 17(6): p. 626-35.
10. Firenzuoli F., *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. 2009, Milano, Tecniche Nuove.



*Tanacetum parthenium*



*Harpagophytum procumbens*

In generale, è stato osservato che la prevalenza mediana di reazioni avverse come causa di ospedalizzazione varia con l'età (4,1 per cento nei bambini; 6,3 per cento negli adulti; 10,7 per cento negli anziani), osservando un aumento sostanziale negli anziani. Con l'età, infatti, cresce la fragilità dell'individuo e si assiste spesso a pazienti che stanno affrontando una terapia polifarmacologica per patologie croniche, fatto che predispone sicuramente al rischio di interazioni.

Anche la tipologia di farmaci coinvolti nell'insorgenza di queste manifestazioni varia: gli antibiotici sono i maggiori responsabili delle ospedalizzazioni nei bambini e i farmaci cardiovascolari negli adulti<sup>3</sup>.

### RISCHIO CLINICO IN OMEOPATIA

Il trattamento omeopatico si basa sulla somministrazione di dosi diluite e dinamicizzate di una sostanza che, in dosi maggiori, provocherebbe gli stessi sintomi della malattia per la quale viene impiegata. Proprio per la loro alta diluizione in componenti attivi, talvolta non rilevabili e quantificabili nei prodotti finali, tali rimedi sono comunemente considerati sicuri e privi di effetti tossici. Una revisione della letteratura riguardante la sicurezza dei prodotti omeopatici riporta che, sebbene l'incidenza di effetti indesiderati da omeopatici sia maggiore rispetto a quella osservata con il placebo (9,4 vs 6,1) negli studi clinici controllati, le reazioni risul-

tano lievi e transitorie. Si conclude che i rimedi ad alte diluizioni sono piuttosto sicuri ed è improbabile che causino gravi eventi avversi, mentre i casi descritti di reazioni avverse spesso fanno riferimento a una classificazione errata come prodotti omeopatici di prodotti in realtà a base di erbe<sup>4</sup>.

Nella valutazione della sicurezza dei prodotti omeopatici devono essere presi in considerazione effetti indiretti riguardanti la qualità di tali rimedi, le possibili contaminazioni dei prodotti di origine o la mancanza di adeguamento alle buone pratiche di fabbricazione (Gmp). Un recente documento<sup>5</sup> dell'Organizzazione mondiale della sanità sottolinea che i potenziali rischi relativi all'utilizzo di tali prodotti siano da ricercarsi nel materiale di origine (per esempio i materiali di origine vegetale possono essere contaminati da pesticidi e metalli pesanti), negli eccipienti e nelle procedure di fabbricazione utilizzate. Le Gmp definiscono procedure per l'ottenimento di prodotti di qualità, definiscono i processi di fabbricazione, confezionamento ed etichettatura in maniera analoga a quanto avviene per i farmaci convenzionali. Pertanto il mancato adeguamento a tali linee guida può interessare sia la qualità sia la sicurezza dei rimedi omeopatici.



*Vitex agnus castus*

Un altro aspetto che viene sottolineato riguarda l'utilizzo di omeopatici a basse diluizioni, che possono contenere molecole potenzialmente attive dal punto di vista biochimico<sup>5</sup>. Infine, vi possono essere errori di classificazione dei prodotti naturali, da parte di medico e paziente. Sono stati, per esempio, attribuiti all'omeopatia eventi avversi legati a fitoterapici tradizionali cinesi<sup>6</sup> o a sostanze francamente farmacologiche (ormoni tiroidei, amfetamine)<sup>7</sup>. A complicare il quadro c'è anche la presenza sul mercato di prodotti definiti omeopatici ma che in realtà contengono estratti fitoterapici (come per esempio le tinte madri) associati o meno a preparati diluiti e dinamizzati.

#### **FITOTERAPIA E SICUREZZA**

La provata efficacia di alcune piante medicinali non è sempre sostenuta da un buon profilo di sicurezza dei prodotti utilizzati. Il rischio clinico associato al trattamento con prodotti fitoterapici è influenzato da numerosi fattori e spesso si verifica per un utilizzo scorretto, per esempio nell'ambito dell'automedicazione, senza la prescrizione o il consiglio di un medico esperto e dell'uso di prodotti non adeguatamente controllati.

Prima di tutto è necessario sottolinea-

re che i preparati a base di piante medicinali hanno una composizione variabile e complessa: le sostanze chimiche costituenti il fitocomplesso, responsabile dell'attività del preparato, sono dotate di attività farmacologica e pertanto, come per qualsiasi forma di terapia, sono possibili effetti collaterali, controindicazioni e interazioni farmacologiche. I fitoterapici registrati richiedono la preventiva autorizzazione all'immissione in commercio da parte delle autorità competenti, quindi sono richiesti dati riguardanti la qualità del prodotto, la sua efficacia e la sua sicurezza. Al contrario, molti estratti di piante medicinali sono commercializzati ed etichettati nel nostro Paese come "alimenti" o "integratori" e quindi non soggetti ai controlli che si convengono ai farmaci. In questo ambito, i problemi della fitovigilanza sono molteplici: difficoltà nel conoscere l'esatta composizione dei prodotti, dalla definizione botanica delle piante utilizzate alla mancanza di standardizzazione degli estratti nei principi attivi farmacologicamente utili e, quindi, dei possibili meccanismi di azione. Si possono verificare problemi di contaminazione e adulterazione, così come aggiunta di farmaci di sintesi non dichiarati: è il caso di un prodotto recentemente commercializzato con indica-

zioni d'uso riguardanti il trattamento di cefalea, artralgia e dismenorrea, contenente *Harpagophytum procumbens*, *Tanacetum parthenium* e *Vitex agnus castus* a dosi estremamente basse. In seguito a segnalazioni di elevata efficacia e rapidità di azione del prodotto sono state condotte delle analisi, per verificare l'eventuale presenza di farmaci sintetici, che hanno rivelato la presenza di nimesulide<sup>8</sup>.

#### **PIÙ ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI**

Un problema di cui si sta prendendo consapevolezza solo da pochi anni è quello delle interazioni farmacologiche, potenzialmente implicate in un terzo delle segnalazioni finora giunte attraverso il sistema italiano di fitovigilanza<sup>9,10</sup>. In maniera analoga ai medicinali, si possono infatti riscontrare interazioni farmaco-erbe di tipo farmacocinetico e dinamico. Tale problematica, le cui conseguenze possibili possono essere l'aumento dell'efficacia del farmaco, fino alla possibile comparsa di tossicità, oppure la riduzione fino all'inefficacia terapeutica è di difficile gestione, in quanto le piante medicinali sono caratterizzate dalla presenza di numerose molecole farmacologicamente attive e i prodotti utilizzati spesso contengono molte piante contemporaneamente.

In conclusione, se da un lato è necessario monitorare l'utilizzo dei prodotti a base di piante officinali per evidenziarne le possibili reazioni avverse, non bisogna tuttavia dimenticare che molti fitoterapici risultano particolarmente utili nella prevenzione e nella terapia di diversi disturbi e relativamente sicuri. Da sempre la medicina ha attinto al mondo naturale per la ricerca di nuove molecole farmacologicamente attive e, là dove se ne è dimostrata l'efficacia, queste sono entrate a far parte della terapia ufficiale. Un corretto utilizzo dei fitoterapici passa però sempre attraverso la visita e la prescrizione di un medico esperto, dato che le reazioni avverse gravi sono spesso legate a un uso scorretto, alla mancanza della sorveglianza medica o all'utilizzo in situazioni a rischio.