

INTERAZIONI TRA ERBE E FARMACI

L'assunzione di rimedi vegetali è diffusa e spesso concomitante a quella di farmaci
(25-30%)

Il pz spesso non riferisce al medico l'assunzione di rimedi vegetali ed è restio a segnalare effetti avversi da piante (ma non OTC!)

Eventi al momento rari: sottostima e/o inizio del fenomeno

Le informazioni derivano in larga misura da case-reports

Problemi: mancanza di dati su
relazioni temporali degli effetti avversi,
farmaci assunti contemporaneamente,
erba effettivamente coinvolta

infatti spesso ci troviamo di fronte a fenomeni di
misidentificazione (es erbe non riportate sull'etichetta)
adulterazioni (es caffeina, paracetamolo, indometacina, diuretici, cortisonici)
contaminazioni (es metalli pesanti tra cui Pb, As, Hg)

Sono in aumento studi su volontari sani per verificare l'effettiva esistenza di interazioni

Probe per citocromi e P-gp

- midazolam, alprazolam, nifedipina (CYP3A4)
- clorzoxazone (CYP2E1)
- debrisoquine, destrometorfano (CYP2D6)
- tolbutamide, diclofenac e flurbiprofen (CYP2C9)
- caffeina, tizanidina (CYP1A2)
- omeprazolo (CYP2C19).
- Fexofenadina, digossina and talinololo sono stati ampiamente utilizzati come substrati della P-gp

Interazioni erbe-farmaci

farmaceutiche

farmacocinetiche

farmacodinamiche

- **Farmaceutiche**

- Complessazione, legame o altre forme di inattivazione nel tratto digerente (es fibre solubili)

- **Farmacocinetiche**

- Interessano la funzione di un enzima o di un trasportatore PRIMA dell'assorbimento sistemico (variazioni dell'assorbimento e della biodisponibilità)
- Avvengono DOPO l'assorbimento sistemico ed alterano parametri farmacocinetici quali la distribuzione tissutale, il metabolismo, o l'eliminazione

- **Farmacodinamiche**

- Comprendono interazioni a livello del meccanismo d'azione

Table 1. Enteric and hepatic transporters of the solute carrier (SLC) superfamily that are targeted by food bioactive compounds.

Transport Enzyme	Food Bioactive Compound	Reference
OATP1A2	- grapefruit compounds - naringin, hesperidin - apigenin, kaempferol, quercetin	- [24,27,28,30,31] - [25] - [32]
OATP1B1	- naringenin, naringin, quercetin, daidzein, genistein, glycyrrhizin, caffeine	- [11]
OATP1B3	- apigenin, kaempferol, quercetin, naringenin, naringin, rutin - naringenin, naringin, quercetin, daidzein, genistein, glycyrrhizin, caffeine	- [33] - [11]
OATP2B1	- grapefruit, orange, and apple compounds - apigenin, kaempferol, quercetin, naringenin, naringin, rutin - naringenin, naringin, quercetin, daidzein, genistein, glycyrrhizin, caffeine	- [26–29,31] - [33] - [11]
OCT1	- caffeine	- [11]

OATP = Organic Anion Transporting Polypeptides, OCT = Organic Cation Transporters.

Table 2. Enteric and hepatic transporters of the ATP-binding cassette (ABC) superfamily that are targeted by food bioactive compounds.

Transport Enzyme	Food bioactive compound	Reference
MDR1	- grapefruit, orange, tangerine, bitter melon compounds, diosmin, nobiletin	- [35–38,40]
	- Welsh onion compounds	- [36]
	- Ginseng compounds	- [42]
	- sesamin, ginkgolic acid, glycyrrhetic acid, glabridin	- [43,44]
	- piperine	- [45]
	- carnosic acid	- [46]
	- soybean, dokudami, soymilk, and miso	- [36,47]
	- resveratrol	- [11]
MRP1	- nobiletin	- [40]
	- sulforaphane	- [41]
	- glycyrrhetic acid	- [43]
MRP2	- grapefruit and orange compounds, naringenin sulforaphane	- [11,35]
	- ginkgo compounds	- [41]
	- apigenin, biochanin A, genistein, glycyrrhizin,	- [44]
	- quercetin, resveratrol	- [11]
BCRP	- bergamottin, tangeretin, nobiletin	- [39]

MDR1 = multidrug resistance protein 1, MRP1 = multidrug resistance-associated protein 1, MRP2 = multidrug resistance-associated protein 2, BCRP = breast cancer resistance protein.

Table 3. Enteric and hepatic metabolizing enzymes of phase I that are targeted by food bioactive compounds.

Metabolizing Enzyme	Food bioactive compound	Reference
CYP1A	- apigenin, apple, caffeine, capsaicin, charcoal-broiled meat, diallyl disulphide, ellagic acid, epicatechin gallate, esperetin, galangin, genistein, grapefruit, hesperetin, isorhamnetin, kaempferol, liquorice compounds, luteolin, naringenin, pinocembrin, piperine, quercetin, sulforaphane, tangeretin, teophillyne	- [11,24,50,51,58,60,61,63–65,68–71,73]
CYP1B	- hesperetin	- [69]
CYP2A	- bergapten, capsaicin, ellagic acid, furanocoumarin, genistein, quercetin, xanthotoxin	- [11,50,67,71]
CYP2B	- bergapten, capsaicin, diallyl disulphide, ellagic acid, furanocoumarin, piperine, xanthotoxin	- [11,64,67]
CYP2C	- apigenin, bergapten, biochanin A, caffeic acid, caffeine, capsaicin, casticin, cranberry, curcumin, daidzein, ellagic acid, galangin, genistein, hesperetin, kaempferol, luteolin, myricetin, naringenin, nicotine, pinocembrin, quercetin, resveratrol, sesamin, xanthotoxin.	- [11,52,54,63,67,74]
CYP2D	- 6-shogaol, apigenin, bergapten, β -sitosterol, capsaicin, curcumin, daidzein, formononetin, galangin, harmine, hesperetin, kaempferol, luteolin, myricetin, pinocembrin, quercetin, resveratrol, serotonin, sesamin, xanthotoxin	- [11]
CYP2E	- diallyl disulphide, ethanol, lycopene, piperine, resveratrol, watercress compounds	- [51,53,64,66,72,75]
CYP3A	- 6-shogaol, apigenin, bergamottin, bergapten, biochanin A, black mulberry, caffeic acid, caffeine, capsaicin, casticin, curcumin, daidzein, diallyl disulphide, diosgenin, ellagic acid, estragole, galangin, epicatechin gallate, genistein, geraniol, glycyrrhizin, harmine, hesperetin, imperatorin, isopimpinellin, kaempferol, luteolin, myricetin, naringenin, naringin, piperine, pomegranate, pyrocatechol, quercetin, resveratrol, rutoside, safrole, sesamin, sulforaphane, tangeretin, taxifolin, theobromine, xanthotoxin	- [4,11,24,28,45,47–49,52,54,56,57,62–64,67]

CYP = Cytochrome P450 enzyme.

Table 4. Enteric and hepatic metabolizing enzymes of phase II that are targeted by foods or relative compounds.

Metabolizing Enzyme	Food/Bioactive Compound	Reference
SULT	- punicalagin	- [78]
	- sulforaphane, asparagus, eggplant, cauliflower, celery, carrot, and potato compounds	- [80]
UGT	- garden cress and mustard	- [76]
	- milk thistle, epicatechin gallate, saw palmetto, cranberry, quercetin, kaempferol	- [77]
	- (+)-catechin, apigenin, ergosterol, galangin, menthol, naringenin, carvacrol diosgenin, eugenol linalool naringin quercetin, tea polyphenol, borneol citronellol ethinyl estradiol shikimic acid, caproic acid	- [11]
DT-diaphorase	- watercress, garden cress, mustard	- [76]
	- sulforaphane	- [79]
EPH	- soya bean, Brussels sprouts, cauliflower, and onion	- [81]
GST	- sulforaphane	- [79]
	- soya bean, Brussels sprouts, cauliflower, onion	- [81]
NAT	- quercetin	- [50]
	- mustard	- [76]

SULT = Sulfotransferases, UGT = UDP-glucuronosyltransferases, DT-diaphorase = NAD(P)H:quinone oxidoreductase, EPH = Epoxide Hydrolases, GST = Glutathione S-transferases, NAT = N-acetyltransferases.

Succo di pompelmo

Principi attivi

1.Flavonoidi: naringina, naringenina, quercetina (ed esperidina in tutte le specie *Citrus*) inibiscono OATP1A2 intestinale, quindi riducono la biodisponibilità dei substrati. Inibiscono anche l'OATP2B1 in vitro

2.Flavonoidi (naringina, naringenina, quercetina) e furanocumarine (bergamottina) inibiscono CYP3A4 e CYP1A2 intestinali (limitate evidenze di effetto sugli omologhi epatici),

•Interazioni riportate

- 1. Inibizione biodisponibilità della fexofenadina (effetto prodotto anche dal succo di arance amare e succo di mela)
- 2. Aumento biodisponibilità di molti farmaci, con il rischio di tossicità.
 - statine (es. simvastatina e atorvastatina)
 - Nifedipina
 - Farmaci antirigetto (es. ciclosporina)
 - corticosteroidi (es. budesonide)
 - Antiaritmici (es. amiodarone)

- La severità dell'interazione dipende dall'individuo, dal farmaco e dalla quantità di succo bevuto.
- Consigli (sito SiF)
 - Chiedere al proprio medico se possono bere succo di pompelmo mentre assumono determinati farmaci.
 - Leggere il foglietto illustrativo dei farmaci che stanno assumendo per sapere se il succo di pompelmo può alterarne l'effetto. Questa raccomandazione è valida sia per i farmaci da prescrizione che per i prodotti da banco.
 - Controllare se nell'etichetta dei succhi di frutta o nelle bevande alla frutta che stanno consumando è riportato anche il succo di pompelmo.
 - Evitare altri agrumi, tra cui alcuni incroci, in quanto alcuni di essi possono avere lo stesso effetto del succo di pompelmo.

Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)



■ Fig. 3.9 – Iperico o erba di San Giovanni.

P. GHI *et al.* TOSSICOLOGIA: PRINCIPI E APPLICAZIONI ALL'USO DEI FARMACI E DEI PRODOTTI DELLA SALUTE
© Edizioni Minerva Medica – C.so Bramante 83 – 10126 Torino (www.minervamedica.it)

Antidepressivo (depressione di lieve entità).

Contiene ipericina, vari flavonoidi e iperforina

L'iperforina inibisce il reuptake di 5HT.

È la pianta più coinvolta nelle interazioni con farmaci

Sono state riportate interazioni su base farmacocinetica e farmacodinamica

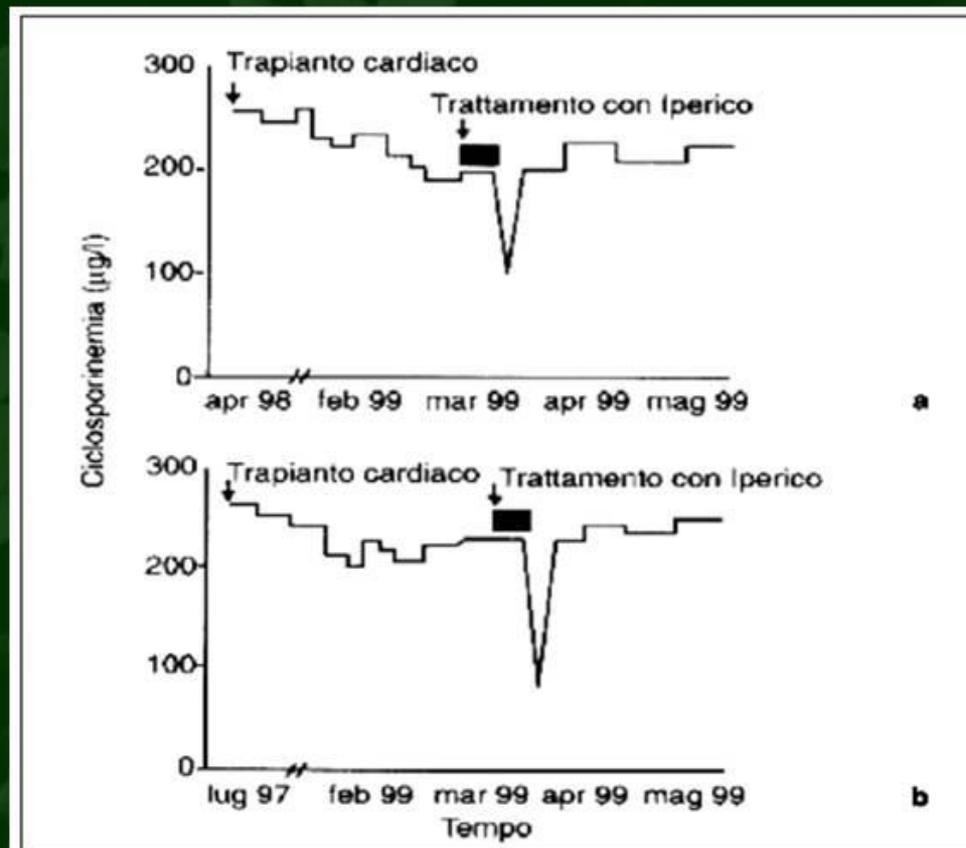
Evidenze ottenute da case-reports e trials clinici

- **Interazioni su base farmacocinetica**

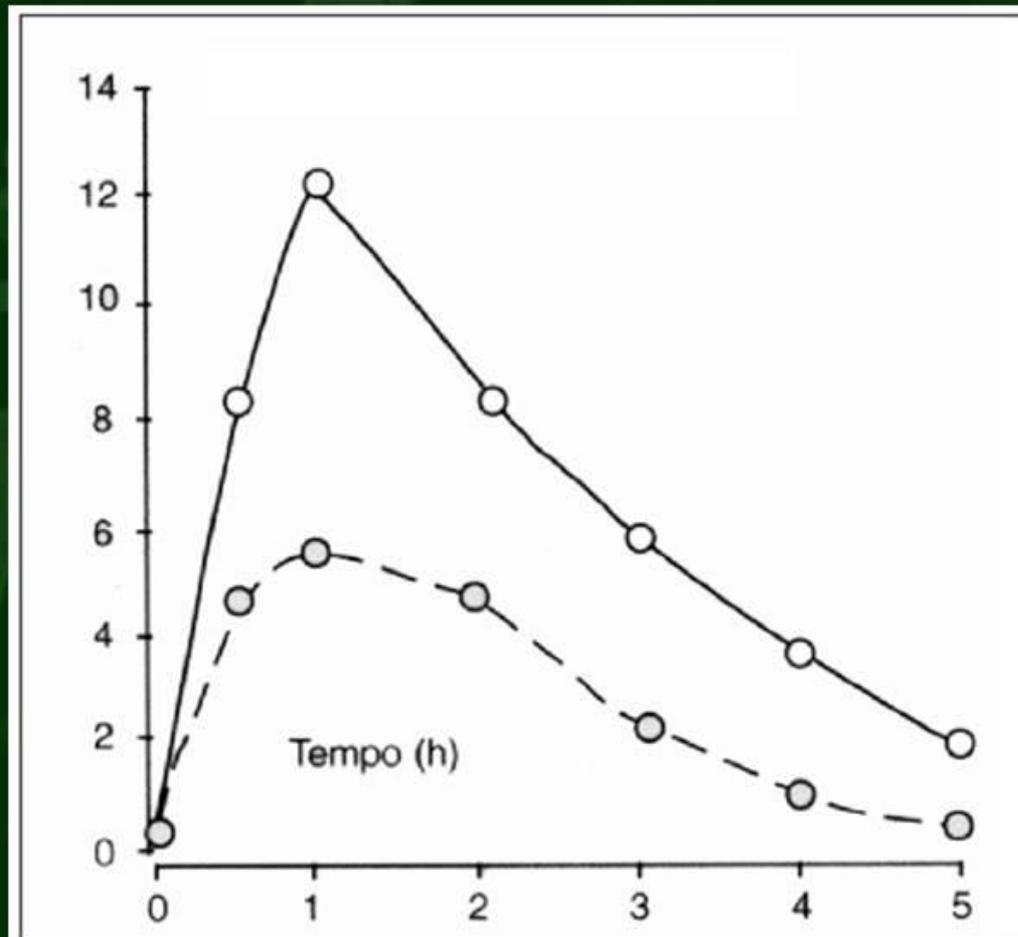
- L'iperico agisce come **induttore enzimatico: CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19** intestinali via rec PXP (recettore X pregnano).
- No interazione con CYP2C9, CYP1A2, o CYP2D6
- **Induce anche la glicoproteina P** (sistema responsabile dell'estrusione di alcuni farmaci dalle cellule).

- **Interazioni** con warfarina, contraccettivi orali, ciclosporina, farmaci SNC (amitriptilina, SSRI, benzodiazepine, metadone, bupropione,...) statine, talinolo (beta-bloccante), calcio-antagonisti, indinavir, digossina, teofillina,...

- **Eventi ben documentati:**
 - Riduzione della biodisponibilità di ciclosporina con episodi di rigetto di trapianti
 - Riduzione della biodisponibilità di contraccettivi orali con casi di sanguinamenti intermestruali, o gravidanza indesiderata
 - Riduzione della biodisponibilità di antiretrovirali (indinavir, nevirapina) e antitumorali (imatinib, irinotecan).



■ Fig. 3.11 – Effetto del trattamento con iperico (rettangolo nero) sulla concentrazione plasmatica di ciclosporina in due pazienti trapiantati.



■ **Fig. 3.10** – Concentrazioni di Indinavir ($\mu\text{g/ml}$). Effetto dell'iperico sulla concentrazione plasmatica dell'indinavir (curva tratteggiata).

IPERICO

- **Interazioni su base farmacodinamica**
- Ben documentate interazioni con SSRI (sertralina, paroxetina, nefazodone) ⇒ **sindrome serotoninergica** (tremore, irrequietezza motoria, disturbi GI, cefalea, mialgie, alterazioni SN autonomo).
- Può essere fatale negli anziani. Antagonizzata da ciproeptadina.
- Non interagisce con l'alcol

Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

- **Utilizzato come nootropo nelle demenze, e per i disturbi circolatori (claudicatio, tinnito) (vasodilatante periferico).**
- Contiene alchil-fenoli, flavonoidi, acidi organici e terpenoidi.
 - Quercetina, apigenina, kaempferolo, ...
 - Bilobalide and ginkgolide B
- Sono state riportate interazioni su base farmacocinetica e farmacodinamica
- Evidenze ottenute da case-reports e trials clinici

interazioni su base farmacocinetica

- **I vari costituenti del Ginkgo inibiscono:**
 - Enzimi: CYP1A2, CYP 2C9/19, CYP 2D6 and CYP3A4
 - Trasportatori intestinali: OATP2B1 e OATP1B3, coinvolti nell'uptake dei farmaci sulla membrana basolaterale
- **Inoltre sembrano indurre CYP3A4**
- Gli studi clinici sembrano escludere importanti effetti di interazioni con diverse classi di farmaci

interazioni su base farmacodinamica

- Il Ginkgo possiede attività antiplastrinica (Inibitore del PAF).
 - **Case reports** facevano sospettare che il Ginkgo potesse aumentare l'attività antiaggregante di aspirina o ibuprofene, e quella anticoagulante di warfarina.
 - **Trial clinici** recenti hanno fugato qs dubbio, mostrando che Ginkgo non altera i parametri della coagulazione o la funzione plastrinica per se, e non potenzia l'attività di aspirina, clopidogrel, warfarina, ...
- Bilobalide e ginkgolide B legano il recettore GABA_A e spiazzano la picrotossina.
 - Tuttavia, studi su animali mostrano che NON hanno effetti proconvulsivanti e, viceversa, riducono l'ansia senza dare sedazione. Sembrano inibire gli effetti di modulatori positivi del recettore GABA_A (agonisti parziali).
- Alcuni case reports segnalano interazioni con:
 - Risperidone (priapismo)
 - Trazodone (neurodepressione)
 - Valproato, fenitoina (convulsioni)

Aglio (*Allium sativum*)

- Utilizzato come antidislipidemico, antiipertensivo, antiaterosclerotico, vasodilatante, antitumorale (prevenzione tumori gastrici).
- **MA** possiede anche effetti antiaggreganti e antidiabetici.
- Principi attivi: alliina e allicina, diallil solfuri.
- Gli studi clinici hanno evidenziato che l'aglio in polvere/olio:
 - Inibitore selettivo CYP2E1 (non alterati altri CYP)
 - Induttore P-gp intestinali
- **Riportati casi di:**
 - aumento del tempo di protrombina in pz trattati con warfarina (non confermati dagli studi clinici)
 - Alterazioni della PK di antiretrovirali o paracetamolo
 - ipoglicemia in pz in tratt con clorpropamide

Palmetto seghettato (*Serenoa repens*)

- Trattamento a breve termine per l'iperplasia prostatica benigna attraverso effetti ormonali.
 - Aumenta i livelli di testosterone (inibisce 5- α reduttasi) e blocca gli effetti della prolattina.
- Teoricamente dovrebbe interferire con terapie ormonali MA FINORA NON sono state riportate interazione di rilievo.
- Due studi clinici hanno dimostrato che la *Serenoa* non ha effetti significativi su CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4 in volontari sani

Kava (*Piper methysticum*)

- **Ansiolitico (via rec BZD)**
- Principio attivo: kavalattoni
- Studi in vitro hanno dimostrato che i kavalattoni sono inibitori potenti di diversi CYP.
- Studi in vivo hanno dimostrato che viene inibito in maniera significativa solo CYP2E1. **Non associare con substrati CYP2E1**
- Non altera l'attività delle PgP
- Riportata interazione con alprazolam (stato semicomatoso) antidepressivi (paroxetina), e L-DOPA in pz parkinsoniano (aumentato tempo di "off")

Possiede attività antidopaminergica?

Aloe (*Aloe vera* o *barbadensis*)

Il succo della pianta è ricco di lassativi antrachinonici (vd cascara, frangola, rabarbaro e senna).

Anche uso dermatologico (mucillaggini)

Principio: aloina

Poiché l'aloè accelera il transito intestinale, il suo utilizzo può ridurre l'assorbimento di farmaci assunti per via orale.

In letteratura viene descritta un'interazione farmacologica tra aloè vera e sevoflurano (emorragia intraoperatoria), causata dalla contemporanea inibizione della sintesi di PgE da parte degli antroni glicosilati dell'aloè e all'inibizione del trombossano A2 indotta dall'anestetico.

L'uso di aloè come di altre erbe medicinali dotate di un potenziale antiaggregante piastrinico dovrebbe essere interrotto prima di ogni intervento chirurgico.

L'uso prolungato di aloè provoca ipokaliemia per cui è necessario porre particolare attenzione in pazienti in trattamento con digossina o glicosidi cardioattivi, diuretici tiazidici, liquirizia o cortisonici, che possono aggravare la perdita di potassio.

Cardo mariano (*Silybum marianum*)

- **Trattamento di disturbi epatici e della cistifellea.**
- Recentemente gli estratti della pianta sono stati studiati come citoprotettivi e anticancerogeni e per il trattamento di supporto degli avvelenamenti da *Amanita phalloides*.
- Il principale componente del cardo mariano è la **silimarina**, un complesso di flavolignani estratti dai frutti essiccati. Circa il 70-80% della silimarina è costituita da **silibina**; altri componenti sono silidianina, silicristina e isosilibina.
- Gli estratti di *S. marianum* hanno mostrato effetti antifibrotici, antinfiammatori, immunomodulatori e di scavenger dei radicali liberi.
- **Proprietà antiossidanti:**
 - effetto diretto di scavenger a livello delle membrane lipidiche
 - effetto indiretto esercitato tramite la modulazione dell'attività dei CYP che sono noti per la loro capacità di generare radicali liberi.

- Diversi studi hanno dimostrato che la **silibina** è in grado di inibire l'attività di **CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6, CYP2E1 e CYP2C9**.

Potenziale di interazione con:

- **statine** (Atorvastatina, simvastatina e lovastatina vengono metabolizzate dal CYP3A4, mentre fluvastatina e rosuvastatina vengono metabolizzate principalmente dal CYP2C9)
- **warfarin** viene estesamente metabolizzato dal CYP3A4 e dal CYP2C9
- **Antidepressivi, antipsicotici e beta-bloccanti** (CYP2D6)
- **paracetamolo e isoniazide** (CYP2E1)
- Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici sembra escludere che il cardo interferisca con l'attività dei CYP in vivo

CAMOMILLA (*Matricaria recutita*)

- Utilizzata come antiinfiammatorio per uso esterno od interno (disturbi gastro-intestinali)
- Principi attivi: **cumarine**
- Dati di laboratorio dimostrano che la camomilla può inibire il CYP3A4 e quindi avere in teoria la capacità di ridurre il metabolismo ed aumentare la concentrazione serica ed il rischio di tossicità di farmaci quali calcio antagonisti, cisapride, lovastatina e la simvastatina.
- Possibili effetti anticoagulanti. Un case report segnala interazione con warfarina (emorragia)
- La camomilla può avere effetti additivi quando associata a sedativi o a prodotti naturali quali alcool, *Nepeta cataria*, kava (*Piper methysticum*), *Melissa officinalis* e *Valeriana officinalis*.

Ginseng (*Panax ginseng*)

- Indicazioni multiple come immunostimolante, energizzante e ricostituente, ma efficacia dubbia.
- Principi attivi: **ginsenosidi**
- In vitro inibiscono l'aggregazione piastrinica, effetto non confermato in vivo.
- **Interazioni.**
- Il Ginseng:
 - aumenta epatotossicità di imatinib
 - aumenta effetti collaterali fenelzina (iMAO) ⇒ insonnia, tremori, cefalea, eccitazione/depressione
 - E' un inibitore delle fosfodiesterasi (aum cAMP).
 - Riduce la biodisponibilità e gli effetti anticoagulanti della warfarina

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*)

- Utilizzato come antisettico urinario (prevenzione cistiti)
- Diverse segnalazioni di aumento INR e emorragia in associazione a warfarina, non confermate dagli studi clinici
- Assenza di interazione con CYP2C9, CYP1A2 e CYP3A4
- Uno studio clinico ha evidenziato che il **succo di pomelo** ma non quello di cranberry altera la farmacocinetica della ciclosporina (substrato di CYP3A4 e P-gp) nell'uomo

Liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*)

- Trattamento dell'ulcera peptica e del catarro delle prime vie respiratorie. Stomatiti.
- Principi attivi: **glicirrizina e acido glicirretico**
- Riportate interazioni su base farmacocinetica e farmacodinamica
- **Interazioni su base farmacocinetica**
- Recenti studi clinici mostrano che la **liquirizia induce il CYP3A4**.
- E' stato anche dimostrato che la glicirrizina **aumenta i livelli plasmatici di prednisolone** a causa di una **riduzione del suo catabolismo**

- **Interazioni su base farmacodinamica**
- **Effetti aldosterone-simili** (blocco dell'enzima 11β -HSD2 che inattiva il cortisolo nelle cellule sensibili all'aldosterone) per i quali può causare ritenzione idrica, aumento della pressione e ipokaliemia, la liquirizia non dovrebbe essere assunta a dosi superiori a 3 g/die e per più di 6 settimane (ma le dosi si abbassano nei pz suscettibili).
- **Potrebbe ridurre l'effetto di farmaci anti-ipertensivi**, in particolare ACE inibitori, diuretici tiazidici, dell'ansa e diuretici risparmiatori di potassio.
- Pazienti che assumono **digossina** e **liquirizia**, a causa della capacità di quest'ultima di causare **ipokaliemia**, possono andare incontro a tossicità da digitale.
- Inoltre, a causa dell'accumulo di liquidi la liquirizia può alterare negativamente gli effetti dei glicosidi digitalici
- **Effetti estrogenici**: stimola la crescita di tumori estrogeno-dip nei topi

Echinacea (*Echinacea angustifolia*, *pallida*, *purpurea*)

- Utilizzato come immunostimolante (sop infezioni respiratorie)
- Teoricamente dovrebbe prevenire l'azione degli immunodepressivi
- MA FINORA NON sono state riportate interazioni di rilievo con vari tipi di farmaci.