



Sala della Loggia, ore 20,30
16 aprile 2019

Michele Melegari
michele@melegari.eu
<http://www.pianteofficinali.eu/>

FITOTERAPICI...FARMACI...ALIMENTI
Possibili interazioni: antagonismo, sinergismo, effetti avversi

REQUISITI DEI FITOTERAPICI

- **QUALITA'**

↓

- **EFFICACIA**

↓↑

- **SICUREZZA**

sicurezza !!



<oltre a scelte inappropriate per % di p.a., dosaggio...etc etc>



**interazioni con i p.a.
di altri fitoterapici...farmaci...alimenti**



- **modifiche delle proprietà**
 - **incompatibilità**
 - **allergie**
 - ...

**Gli effetti farmacologici vengono modificati
da altri p.a. con possibilità di**



- antagonismo**
- sinergismo**
- reazioni avverse**

ENZIMI

Induzione e inibizione

La funzionalità dei sistemi enzimatici può essere influenzata dalla assunzione di vari p.a. contenuti in farmaci, fitoterapici e di costituenti di alimenti.

Si può verificare: **induzione o inibizione**

+ **Induzione enzimatica:** aumento reversibile, per somministrazione cronica di alcuni farmaci definiti induttori, del contenuto di enzimi capaci di metabolizzare farmaci, con conseguente metabolismo accelerato. Effetti: diminuzione o aumento della attività (tossicità?), sia del composto induttore che di quello indotto. Essa si manifesta dopo tempi relativamente lunghi (2-3 settimane), poiché necessita della biosintesi ex novo degli enzimi e determina una riduzione dell'efficacia degli altri farmaci, i quali vengono più attivamente trasformati dalla via enzimatica indotta.

+ **Inibizione enzimatica:** si verifica se i p.a. di farmaci/fitoterapici/alimenti, che agiscono sullo stesso enzima, possono inibire reciprocamente (pur se in misura variabile) il proprio metabolismo; la potenza dell'inibizione varia da un principio attivo all'altro, e in tempi, modi ed entità diversi

Interazioni frutta-farmaci

Frutta-Vegetale	Target Molecolare	Interazione con Farmaci ben documentate
Pompelmo	Inibisce CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B, Glicoproteina-P	Ad oggi più di 85 farmaci sono in grado di interferire con i componenti del succo di pompelmo. (http://www.medicalnewstoday.com/articles/253273.php)
Arance di Siviglia	Inibisce CYP3A4, OATP-A, OATP-B, Glicoproteina-P	Vinblastina, Fexofenadina, Glibenclamide, Atenololo, Ciprofloxacina, Ciclosporina, Celiprololo, Levofloxacina, Pravastatina.
Mandarino	Stimola l'attività CYP3A4 e inibisce la Glicoproteina-P	Nifedipina e Digossina
Uva	Inibisce CYP3A4 e CYP2E1	Ciclosporina
Mirtillo Rosso	Inibisce CYP3A4 e CYP2C9	Warfarin, Diclofenac
Melognano	Inibisce CYP3A4 e l'attività della Fenol-sulfotransferasi	Carbamazepina
Mango	Inibisce CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2C6, CYP2E1,	Midazolam, Diclofenac, Cloroxazone, Verapamil
Guaiaava	Inibisce la Glicoproteina-P	
Lampone nero	Inibisce CYP3A4	Midazolam
Mela	Inibisce CYP1A1, Famiglia delle OATP	Fexofenadina

N.B. Tabella realizzata consultando diverse fonti scientifiche. Sono state inserite solo le interazioni ben documentate.

Glycyrrhiza glabra liquirizia



PROPRIETA' DELLA LIQUIRIZIA

(estratti della radice)

antinfiammatorie (*) antiulcera , espettoranti.

trattamento di tosse, bronchiti e gastriti

Attività dovute alla glicirrizina e all'acido glicirretico:

cicatrizante sulla mucosa gastrica e duodenale

(*) **Proprietà antinfiammatorie: capacità di inibire l'aggregazione piastrinica**

Liquirizia - Il nostro Gruppo di ricerca ha svolto ricerche poliennali su contenuti e proprietà



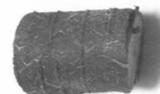
Lavoro curato e presentato dal prof. V. Marzi. - La prof.ssa Morone Fortunato ha curato le prove sul germogliamento, il dott. Circella il ritmo di accrescimento, il geom. Ventrelli e il dott. De Mastro le due prove sperimentali di campo. Pubblicazione n. 20 del Progetto finalizzato del ministero dell'Agricoltura e delle foreste «Coltivazioni e miglioramento di piante officinali».

Apr.1992 – Agricoltura Ricerca

V. Marzi*, I Morone Fortunato*, A. Ventrelli*, G. Circella*, G. De Mastro* e G. Vampa**

**Liquirizia
(*Glycyrrhiza
glabra* L.):**

**Risultati ottenuti
nell'ambito del
progetto
«Coltivazioni e
miglioramento di
piante officinali»**



Determination of Glycyrrhizin in pharmaceutical preparations and in licorice products by high-performance thin-layer chromatographic densitometry

G. VAMPA, S. BENVENUTI, M. MELEGARI

Separation of 18 α - and 18 β -glycyrrhetic acid by high-performance thin-layer chromatographic densitometry

G. VAMPA* and S. BENVENUTI

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Modena, Via Campi 183, 41100 Modena (Italy)

in vivo 8: 317-320 (1994)

Glycyrrhizin and 18 β -glycyrrhetic Acid: a Comparative Study of the Pharmacological Effects Induced in the Rat after Prolonged Oral Treatment

TIZIANA ROSSI¹, GABRIELLA VAMPA¹, STEFANIA BENVENUTI¹, LUIGI ALBERTO PINI², IRAKLIS GALATULAS³, ROSARIA BOSSA³, MARIO CASTELLI⁴, ANTONIO IPPAZIO RUBERTO⁴ and GIOSUÈ BAGGIO⁴

Abstract. *Recent clinical and toxicological studies have investigated the mineralocorticoid-like and hypertensive effects of liquorice, and we therefore set out to identify the active component responsible for these effects. We conducted a 30-day comparative analysis of glycyrrhizin and 18 β -glycyrrhetic acid and found that the latter causes significant variations both in systolic blood pressure and in the excretion in the urine of Ca⁺⁺. The effects were fully reversible on suspension of treatment.*

Dalla Farmacopea Europea

LIQUORICE ROOT

Liquiritiae radix

DEFINITION

Dried, unpeeled or peeled, whole or cut root and stolons of *Glycyrrhiza glabra* L., and/or of *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch

Content: minimum 4.0 per cent of 18 β -glycyrrhizic acid (C₄₂H₆₂O₁₆ ; Mr 823) (dried drug).

**L'utilizzazione di liquirizia per finalità terapeutiche (!)
richiede preparati con % definite e standardizzate
di glicirrizina**

Preparazioni erboristiche tradizionali (infusi, decotti, succhi...)

non permettono di stabilire le quantità

di p.a., con rischio di insuccesso

terapeutico, o effetti avversi

Oltre a un aumento della pressione arteriosa, l'eccesso (!!)
 di liquirizia può provocare alterazioni dell'equilibrio
 idroelettrolitico, con ipopotassiemia,
ritenzione (edemi), diminuzione della
diuresi; in casi severi anche
 alterazione della contrattilità
 muscolare e ritmo cardiaco.



Vaccinium myrtillus L.
 (mirtillo nero spontaneo)

alimento funzionale →



integratori alimentari →



farmaci →



SI SFRUTTANO LE PROPRIETA' DEI
FRUTTI, GRAZIE ALLA PRESENZA
DEGLI antociani

*Proprietà antiossidanti:
capillaroprotettive
antiinfiammatorie,
antiedematose,
antiflogistiche.*

Vaccinium corymbosum
mirtillo gigante americano,
highbusch blueberry



**Possibili interazioni (?) fra antociani del
mirtillo nero e farmaci:**

**anticoagulanti, eparine a basso p.m., antiaggreganti piastrinici e
trombolitici: si può verificare un aumento del
rischio di sanguinamento**

.....



I°

Bilberry may increase the risk of bleeding when taken with drugs that increase the risk of bleeding. Some examples include aspirin, anticoagulants ("blood thinners") such as warfarin (Coumadin®) or heparin, anti-platelet drugs such as clopidogrel (Plavix®), and non-steroidal anti-inflammatory drugs such as ibuprofen (Motrin®, Advil®) or naproxen (Naprosyn®, Aleve®).

II°

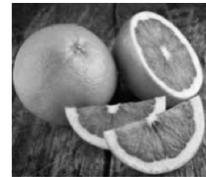
Bilberry may affect blood sugar levels. Caution is advised when using medications that may also affect blood sugar. People taking drugs for diabetes by mouth or insulin should be monitored closely by a qualified healthcare professional, including a pharmacist. Medication adjustments may be necessary.

Bilberry may cause low blood pressure. Caution is advised in people taking drugs that lower blood pressure.

III°

Bilberry may also interact with agents that may affect blood vessel growth, agents that may affect the immune system, agents that may be toxic to the liver, agents that may treat heart disorders, agents that may treat stomach disorders, antibiotics, anticancer agents, antidiarrheal agents, anti-inflammatory agents, antiulcer agents, cholesterol-lowering agents, estrogens, eye agents, and insulin preparations.

Citrus paradisi Macfad
pompelmo



Il succo di pompelmo, a differenza di quello di arancia dolce, aumenta la biodisponibilità di diversi farmaci, in particolare dei Ca-antagonisti. Nel caso della felodipina, che normalmente ha una biodisponibilità del 15% dopo metabolismo di primo passaggio, il succo di pompelmo può produrre concentrazioni di farmaco circa 3 volte più elevate della norma.

Le conseguenze, nei pazienti ipertesi borderline, sono un'aumentata riduzione della pressione arteriosa e incremento della frequenza cardiaca.

Le reazioni avverse correlate alla vasodilatazione (es. cefalea) sono di conseguenza più frequenti, con una notevole variabilità individuale.

Il succo di pompelmo può inibire selettivamente il CYP3A4 (*); la durata della inibizione intestinale del CYP3A4 dura fino a 24 ore dopo assunzione del succo; anche se si ritarda di diverse ore l'assunzione del farmaco, l'interazione è ugualmente significativa.

(*) CYP3A4
(= Cytochrome P450 3A4)

Enzima presente sia nel fegato che nella parete intestinale. Alcuni studi suggeriscono che il succo di pompelmo esercita il suo effetto soprattutto a livello dell'intestino . Dopo l'ingestione, un substrato contenuto nel pompelmo si lega all'isoenzima intestinale, riducendo direttamente il metabolismo di primo passaggio e causando una forte diminuzione dell'espressione della proteina CYP3A4 . Entro 4 ore dall'ingestione, avviene una riduzione della concentrazione effettiva del CYP3A4, con effetti che durano fino a 24 ore . Il risultato complessivo è l'inibizione del metabolismo dei farmaci nell'intestino ed un aumento della biodisponibilità per via orale.

Interazioni pompelmo -farmaci

Target Molecolare

Inibisce CYP3A4, CYP1A2, MRP2, OATP-B, Glicoproteina-P

Interazione con Farmaci ben documentate

Ad oggi più di 85 farmaci sono in grado di interferire con i componenti del succo di pompelmo.
(<http://www.medicalnewstoday.com/articles/253273.php>)

In pratica:

Spremuto o intero, secondo varie ricerche può interferire con molti farmaci,

creando un sovradosaggio...I farmaci che richiedono particolare

attenzione possiedono una biodisponibilità per via orale

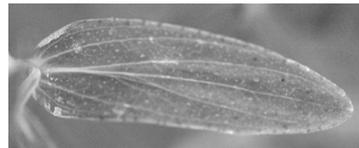
e possono essere metabolizzati da enzimi che vengono

inattivati dalle furanocumarine (*) Esempi:

cardiovascolari, antidiabetici, antiinfettivi, antitumorali,

Gli anticoagulanti cumarinici rappresentano una classe di farmaci con alto rischio di interazione con alimenti in quanto, se assunti con cibi contenenti vitamina K (broccoli, cavoli, spinaci, cime di rapa, cavoletti di Bruxelles), possono risultare meno efficaci. Invece con succo di mirtillo potrebbe aumentare il valore dell'INR (*International Normalized Ratio*). Una particolare attenzione andrebbe prestata all'utilizzo concomitante di integratori a base di aglio, zenzero, glucosamina, ginseng e *Ginkgo biloba* perché potrebbero aumentare il rischio di sanguinamento.

Hypericum perforatum
(iperico)



- Oleolito di iperico (solo uso topico!): si prepara per macerazione in olio d'oliva o girasole
- cicatrizzante, antiinfiammatorio, lenitivo..
- NB: è fotosensibilizzante !



Per uso sistemico l'iperico ha

antidepressive

dipendenti da diversi fattori e condizioni:

(a) Quali sono i p.a. responsabili dell'attività:

ipericine? iperforine? flavonoidi?

(b) instabilità delle iperforine ...

durante l'estrazione ...e

(c) ...la conservazione

Ricerche sperimentali su contenuti e proprietà di Iperico

2004 – F. PELLATI, S. BENVENUTI, M. MELEGARI – Chromatographic performance of a new polar poly(ethyleneglycol) bonded phase for the phytochemical analysis of *H. perforatum* L. (25th International Symposium on Chromatography (ISC04) – Parigi – 4-8 Ottobre 2004) (– 25th International Symposium on Chromatography (ISC04) Abstract Book) (ISC04 Parigi FRA) – n. volume 1 – pp. da 144 a 144 ISBN:

2005 – PELLATI F, BENVENUTI S, MELEGARI M .- Chromatographic performance of a new polar poly(ethyleneglycol) bonded phase for the phytochemical analysis of *Hypericum perforatum* L. JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY A, vol. 1088, p. 205-217, ISSN: 0021-9673

2008 – F. PELLATI, S. BENVENUTI – Variability of the active compounds in phytotherapeutic products with antidepressant activity: the case of *Hypericum perforatum* L. (Therapeutic and toxic effects of central nervous system drugs: the importance of drug monitoring – Bologna, Italy – 2-3 Ottobre 2008) (– Therapeutic and toxic effects of central nervous system drugs: the importance of drug monitoring) (Alma Mater Studiorum, Università di Bologna Bologna ITA) – n. volume 1 – pp. da 72 a 73 ISBN: 0000000000 [Contributo in Atti di convegno (273) – Relazione in Atti di Convegno]

**L'iperico impiegato per via sistemica può
interagire con vari farmaci...**

- Farmaci antidepressivi triciclici (+)
- Farmaci antiretrovirali (contro HIV) (-)
- Farmaci anticoagulanti (warfarin) (-)
- Farmaci cardiaci (digossina) (-)
- Farmaci steroidei (estrogeni etc) (-)
- Farmaci immunosoppressori (ciclosporina) (*) (-)
- Farmaci ipocolesterolemici (statine)(-)
- e altri ?! (+/- ??)

...con denominazioni (comuni):

warfarin (Coumadin)

ciclosporina (Quiens, Sandimmun..)

contraccettivi orali : Mercilon, Milvane, Minulet, Triminulet...

anticonvulsivanti: carbamazepina (Tegretol), fenobarbitale (Gardenale, Luminale), fenitoina (Dintoina)

digossina : Eudigox, Lanoxin

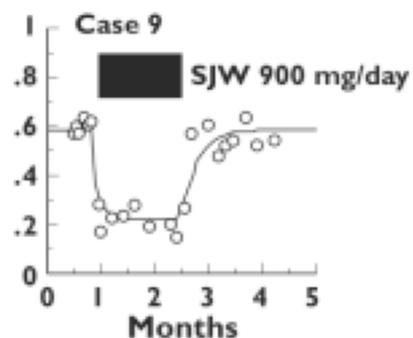
teofillina : Aminomal, Diffumal-24, Theo-dur

antiemcranici: sumatriptan (Imigran, Sumigrene), zolmitriptan (Zomig,)

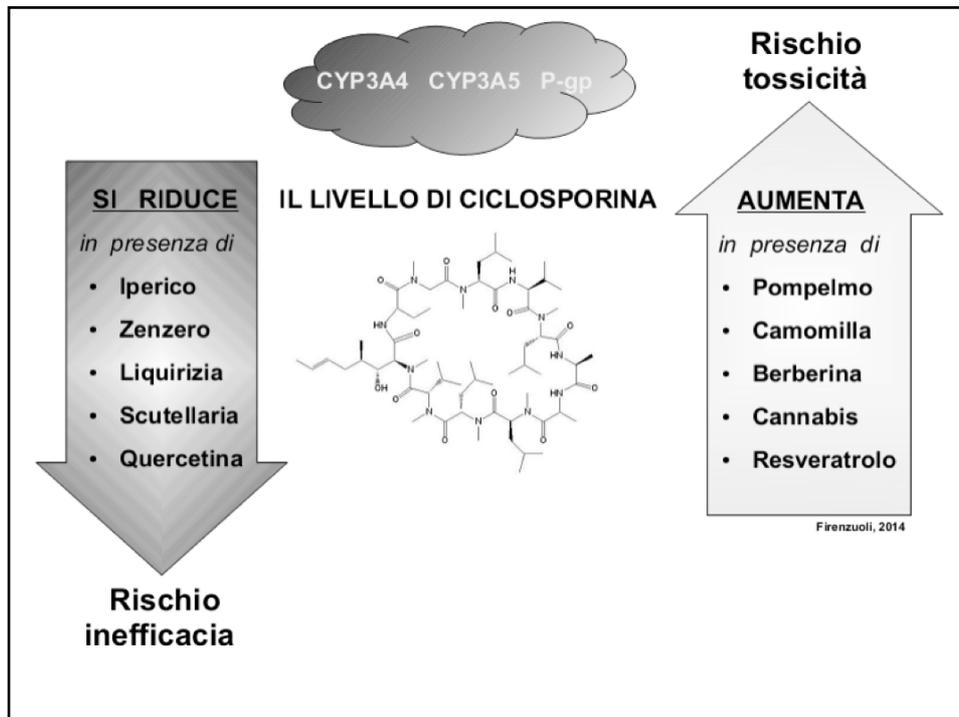
antidepressivi: citalopram (Elopram), fluoxetina (Prozac), fluvoxamina (es. Dumirox), paroxetina (Sereupin), sertralina (Zoloft)

IPERICO E CICLOSPORINA

Farmaco immunosoppressore (che modula la risposta immunitaria), usato per inibire il rigetto, dopo trapianto allogenico>



Il livello di ciclosporina si abbassa durante terapia con Iperico



Farmacopea Europea 6° edizione 2008

St. John's wort dry extract, quantified

Definizione

Estratto secco titolato, contenente:

- **Ipericine** totali, espresse come ipericina, **0,1 - 0,3%**
- **Flavonoidi**, espressi come rutina, minimo **6%**
- **Iperforina** **6%** massimo

E.S.C.O.P.

European Scientific Cooperative on Phytotherapy
E.M.E.A (European Medicines Agency)

MONOGRAFIE ESCOP 2° edizione 2003

Preparazioni da estratti idroalcolici (etanolico 50-60% o metanolico 80%) e tinture (49-50% etanolo) da sommità fiorite

Le sommità fiorite devono contenere non meno dello 0,08% di *ipericina*

Dose giornaliera: 450-1050 mg di estratto secco
3-4,5 ml di tintura

Manifestazione effetto: entro 2-4 settimane dalla prima somministrazione

In commercio

preparazioni contenenti estratto secco (*etanolico 50-60% o metanolico 80%*) da sommità fiorite titolato in *ipericina min. 0,3%*

Posologia: 300 mg due/tre volte al dì

Bibliografia

- A.Bruni, M.Nicoletti, "Dizionario ragionato di Fitoterapia", Piccin Ed., Padova, 2003
- E.Campanini, "Dizionario di fitoterapia e piante medicinali", Tec.Nuove, Milano, 2004
- A.Camporese, "Salute e benessere con gli oli essenziali", Tecniche Nuove, Milano, 2003
- F.Firenzeuoli, "Fitoterapia", 3° Ed., Ed.Masson, Milano, 2002
- F.Firenzeuoli, "Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci", Tecniche Nuove, Milano, 2001
- F.Firenzeuoli, "Le insidie del naturale", Tec.Nuove, Milano, 1996
- F.Firenzeuoli, "Erbe: istruzioni per l'uso", Tecniche Nuove, Milano, 2005
- G.Spignoli, V.Mercati, "Guida bibliografica ai più noti fitoterapici", Ed.Aboca, 1999

Sitografia

<http://www.farmacovigilanza.org/Fitovigilanza/>

<http://www.fitomedicina.it/home.html>

<http://www.pianteofficinali.eu/>

Per ulteriori indicazioni: michele@melegari.eu