

Potenziati interazioni di prodotti a base di erbe in pazienti con malattie cardiovascolare

A cura di [Giacchino Calapai](#), [Giovanni Polimeni](#), e [Achille P. Caputi](#) del 30/09/2010

Commento di [Patrizia Iaccarino](#). SIMG Napoli

Alcuni prodotti a base di erbe esercitano un effetto diretto sul sistema cardiovascolare e sulla coagulazione, mentre altri hanno effetti indiretti attraverso interazioni con farmaci che possono portare a gravi conseguenze. Le interazioni erbe-farmaco sono in particolar modo rilevanti quando farmaci cardiovascolari, con un basso indice terapeutico, quali digossina e warfarin, vengono somministrati in concomitanza ad erbe che possono ridurre o potenziare gli effetti farmacologici.

Sulla rivista [Journal of the American College of Cardiology](#) ⁽¹⁾ è stato pubblicato un articolo relativo alle possibili interazioni dei prodotti a base di erbe in pazienti con malattie cardiovascolari. Di seguito se ne riporta una sintesi.

Iperico (erba di San Giovanni). Viene utilizzata di solito per trattare la depressione, l'ansia, i disturbi del sonno, il raffreddore comune, l'herpes e il virus da immunodeficienza umano. E' usato come analgesico topico e come clistere per la colite ulcerativa.

L'uso dell'erba di San Giovanni potrebbe dar luogo a gravi reazioni avverse per i suoi effetti sul metabolismo dei farmaci, in quanto induce il citocromo P450, in particolare il CYP3A4. Pertanto, dovrebbe essere evitata la somministrazione contemporanea con farmaci metabolizzati dal CYP3A4, poiché può dar luogo a riduzione della biodisponibilità e dell'efficacia.

In pazienti che hanno utilizzato l'iperico sono stati riportati ridotti livelli di etinilestradiolo, indinavir e ciclosporina. In pazienti che hanno subito un trapianto, l'iperico ha causato una riduzione di quasi il 50% delle concentrazioni di ciclosporina. In alcuni casi si è verificato il rigetto del trapianto.

L'uso concomitante di warfarin ed iperico riduce il tempo di protrombina, aumentando il rischio di tromboembolismo. I pazienti in trattamento con warfarin e con una storia di stroke, trombosi, fibrillazione atriale o protesi valvolare cardiaca dovrebbero evitare l'uso di iperico.

Ridotte concentrazioni di statine possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari.

Inducendo la P-glicoproteina, l'iperico può ridurre i livelli ematici e l'efficacia di farmaci quali la digossina, che normalmente viene escreta attraverso questa glicoproteina.

Con l'uso concomitante di farmaci antidiabetici e iperico può verificarsi ipoglicemia.

E' stata anche riportata la sindrome serotoninergica con l'uso concomitante di farmaci antidepressivi.

Cardiaca (Motherwort). Ha una lunga storia d'uso sia nella medicina tradizionale Europea sia in quella Asiatica, per le proprietà antispastiche e sedative. Tradizionalmente, è stata usata per la "astenia cardiaca", la tachicardia, l'ansia, l'insonnia e l'amenorrea. E' stata anche usata come ipotensivo e diuretico. Quando somministrata in vena, riduce l'aggregazione piastrinica e i livelli di fibrinogeno, potenziando gli effetti antitrombotici ed antiaggreganti ed aumentando il rischio di sanguinamento. Insieme alle benzodiazepine, può avere un effetto sinergico sedativo ed esitare in coma.

Ginseng. È ritenuto essere un immunostimolante che aumenta la forza, la potenza sessuale e la longevità e viene usato come antidiabetico. Il ginseng ha effetti sia ipertensivi sia ipotensivi, questi ultimi causati dall'aumentata sintesi di ossido nitrico. Nella medicina Cinese, il ginseng viene usato per l'infarto miocardico, l'insufficienza cardiaca congestizia e l'angina pectoris. Tuttavia, l'evidenza attuale non supporta il suo uso per condizioni cardiovascolari.

La sindrome da abuso di ginseng causa ipertensione, alterazioni del comportamento e diarrea. Un contaminante nefrotossico, il germanio, può danneggiare le cellule del tratto ascendente dell'ansa di Henle, riducendo la risposta ai diuretici dell'ansa. Quando somministrato con il warfarin, il ginseng riduce il tempo di protrombina. Il ginseng può produrre effetti simili a quelli degli estrogeni per i suoi componenti attivi che hanno una struttura chimica simile a quella del testosterone, degli estrogeni e dei glucocorticoidi. Non dovrebbe essere usato durante la gravidanza o in donne che assumono terapia ormonale sostitutiva. Aumentati livelli di digossina sono stati associati al ginseng Siberiano, che interferisce con il dosaggio della digossina.

Ginkgo. Viene utilizzato per patologie cardiovascolari, insufficienza cerebrovascolare o vascolare periferica, impotenza, disfunzione dell'orecchio interno, retinopatia, sindrome premestruale, stress, depressione e demenza. Viene impiegato anche per il declino cognitivo. Tuttavia, i primi trial che suggerivano avesse effetti benefici sulla funzionalità cognitiva presentavano alcuni limiti quali metodi inadeguati, basso numero di pazienti, assenza di end point forti e *publication bias*. Recenti trial randomizzati non hanno mostrato differenze tra ginkgo e placebo.

L'uso concomitante di ginkgo e farmaci antiaggreganti, anticoagulanti e antitrombotici aumenta il rischio di sanguinamento. In trial clinici il ginkgo ha mostrato anche di ridurre l'efficacia della nicardipina attraverso l'interazione con il sistema del citocromo P450.

Aglio . E' stato usato per il trattamento di malattie infettive per le sue presunte proprietà antimicrobiche ed immuno-stimolanti. Si ritiene che l'aglio abbia effetti ipocolesterolemizzanti ed altri effetti antiaterosclerotici ed antipertensivi e viene usato per la prevenzione della malattia cardiovascolare. Nonostante questo clamore, uno studio recente ha evidenziato che, rispetto al placebo, non esercita effetti significativi sulle LDL né su altri lipidi plasmatici in soggetti adulti con una moderata ipercolesterolemia. Poiché la componente attiva dell'aglio inibisce l'aggregazione piastrinica, viene usato per i suoi effetti antiaggreganti e fibrinolitici in pazienti con malattia cardiovascolare. Tuttavia, poiché aumenta il rischio di sanguinamento in soggetti in trattamento con farmaci anticoagulanti o antiaggreganti, dovrebbe essere evitato l'uso concomitante. L'assunzione di supplementi a base di aglio dovrebbero essere sospesi circa 10 giorni prima di procedure chirurgiche elettive, soprattutto in pazienti che assumono aspirina o warfarin.

Succo di pompelmo. Il pompelmo è usato come intervento dietetico per perdere peso e per migliorare la salute cardiovascolare. I suoi costituenti inibiscono l'enzima CYP3A4, aumentando i livelli plasmatici di farmaci substrati del CYP3A4, inclusi calcio-antagonisti, ciclosporina, statine, midazolam, estrogeni e terazosina. L'azione di questi farmaci è potenziata dalla loro aumentata biodisponibilità, che potenzialmente può determinare l'insorgenza di ipotensione pericolosa, miopatia o tossicità epatica. Nelle donne in post-menopausa che assumono estrogeni, il succo di pompelmo può aumentare il rischio di cancro al seno inibendo il metabolismo degli estrogeni da parte del CYP3A4.

Biancospino. L'estratto di biancospino è comunemente usato dagli erboristi per il trattamento di angina, bradiaritmia ed insufficienza cerebrale. Ha effetti inotropi positivi e vasodilatatori e si ritiene che aumenti la perfusione miocardica e riduca il post-carico. Come trattamento aggiuntivo nell'insufficienza cardiaca congestizia, il biancospino è stato riportato avere effetti benefici sul controllo dei sintomi e sugli esiti fisiologici, ma l'efficacia e la sicurezza di queste supposte attività inotrope e dell'effetto sulla morbilità e mortalità non sono state valutate sistematicamente. Il biancospino aumenta l'attività della digitale ed il suo uso concomitante dovrebbe essere attentamente monitorato per i potenziali effetti tossici. Il biancospino inibisce anche la sintesi del trombossano A2 e potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti. Senza dati aggiuntivi sull'efficacia e sulla sicurezza, i medici dovrebbero scoraggiare un uso non controllato di biancospino in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in trattamento con farmaci per tale problema.

Serenoa Repens (Saw palmetto). È usata da oltre 2 milioni di uomini per il trattamento della ipertrofia prostatica benigna (IPB). È anche utilizzata come un diuretico e come un antisettico urinario. L'esatto meccanismo d'azione non è chiaro. In vitro, inibisce in maniera potente i recettori alfa1-adrenergici. Tuttavia, recenti trial clinici non hanno dimostrato alcun beneficio sui sintomi della IPB o sul volume vescicale residuo post-minzionale.

Inibisce la ciclossigenasi ed aumenta il rischio di emorragie se assunta insieme al warfarin. Inoltre, il suo uso incontrollato può esitare in epatite colestatica e pancreatite acuta e può indurre l'insorgenza della "floppy irisi syndrome" durante la rimozione della cataratta per la perdita del tono dell'iride.

Salvia milthiorrhiza(Danshen). Viene utilizzata nella medicina tradizionale cinese per il trattamento della coronaropatia e per le irregolarità mestruali. Riduce l'eliminazione del warfarin e inibisce la fosfodiesterasi AMP ciclico, determinando effetti additivi antiaggreganti e rischio di sanguinamento. L'uso concomitante con il warfarin aumenta il tempo di protrombina. Può interferire anche con il dosaggio della digossina; in assenza di segni o sintomi di tossicità digossinica, si dovrebbe prendere in considerazione la possibilità di un falso aumento della concentrazione di digossina.

Echinacea. Si ritiene che stimoli il sistema immunitario e prevenga le infezioni. L'evidenza è ancora insufficiente per supportare tali raccomandazioni terapeutiche. I risultati di un trial clinico in doppio cieco hanno indicato che l'echinacea non ha effetti significativi sulle infezioni da rinovirus. Il suo uso persistente può dar luogo a potenziamento degli effetti epatotossici di altri farmaci (es. statine, fibrati, niacina o amiodarone). Effetti collaterali includono nausea, vertigini, dispnea, rash e dermatite. I flavonoidi derivanti dall'echinacea possono inibire o indurre gli enzimi del citocromo P450.

Tetrandrina. La tetrandina è un alcaloide vasoattivo utilizzato nella medicina cinese per trattare ipertensione e angina. I suoi effetti vasodilatatori sono dovuti alla inibizione dei canali del calcio tipo-L e alla possibile competizione con altri calcio-antagonisti. La tetrandina abbassa la glicemia e causa tossicità epatica e renale.

Aconito. I medici tradizionali cinesi usano l'aconito per alleviare il dolore causato dalla nevralgia del trigemino e da quella intercostale, per il reumatismo, l'emigrania e l'astenia. L'aconito inizialmente stimola e poi paralizza i nervi che trasmettono il dolore, il tatto e la temperatura, producendo anestesia mediata da numerosi differenti alcaloidi che bloccano la corrente del sodio. Determina anche lieve diaforesi e rallenta la frequenza cardiaca attraverso i suoi effetti sui centri del tronco encefalico. Tuttavia, si può verificare fibrillazione atriale o

ventricolare per effetto diretto dell'aconito sul miocardio. Anche a seguito del contatto con le foglie delle piante di *Aconitum*, si possono verificare effetti avversi, che variano dalla bradicardia all'ipotensione fino alla aritmia ventricolare fatale.

Yoimbina. La yoimbina è commercializzata per il trattamento dei disordini sessuali e per l'astenia. Molti di questi effetti sono attribuiti alla sua attività antagonista dei recettori alfa2-adrenergici. La yoimbina aumenta il rilascio di noradrenalina, determinando un inadeguato controllo della pressione arteriosa in persone in trattamento anche con antipertensivi e diuretici. L'uso di yoimbina è controindicato in pazienti con ipertensione, angina e insufficienza renale.

Ginura. Ampiamente usata nella medicina cinese, la ginura migliora la microcircolazione e allevia il dolore; tuttavia, è stata associata a tossicità epatica. La condizione che ne deriva è la malattia epatica veno-occlusiva, che è caratterizzata da epatomegalia dolente, aumento di peso e ittero. Negli animali, è stato dimostrato che la ginura inibisce l'attività dell'enzima che converte l'angiotensina, determinando ipotensione.

Liquirizia. La liquirizia è usata come espettorante. I moderni sciroppi per la tosse spesso comprendono estratto di liquirizia. Questo può dar luogo a pseudoiperaldosteronismo con concomitante ipokaliemia, ipertensione ed edema, riducendo l'efficacia dei farmaci antipertensivi. La ipokaliemia può portare ad aumentato rischio di aritmia ventricolare, in particolare a torsione di punta. Inoltre la liquirizia potenzia gli effetti dello spironolattone e della digossina e può causare iperglicemia, riducendo l'efficacia dei farmaci antidiabetici. La sua capacità di inibire la trombina e l'aggregazione piastrinica aumenta il rischio di sanguinamento quando assunta insieme ad antiaggreganti e anticoagulanti.

Cimicifuga racemosa (Black cohosh). Contiene glicosidi triterpenici ed è stata usata come rimedio per alleviare i sintomi menopausali, la tensione premenstruale ed altri problemi ginecologici. Il meccanismo d'azione non è chiaro. Si può legare ai recettori degli estrogeni e della serotonina.

Dopo che è stato dimostrato che la terapia sostitutiva estrogenica aumenta il rischio di eventi tromboembolici e cardiovascolari e di cancro mammario, le vendite di supplementi di black cohosh sono salite rapidamente. Nel 2006, un trial clinico supportato dal National Center for Complementary and Alternative Medicine non ha dimostrato che i trattamenti a base di Cimicifuga miglioravano i sintomi associati alla menopausa.

La cimicifuga può inibire il CYP3A4 e potenzialmente aumentare il rischio di effetti avversi di alcuni farmaci. E' stata riportata epatotossicità e non deve essere usata durante la gravidanza e l'allattamento.

In Italia, per aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei cittadini sui possibili rischi associati all'utilizzo di prodotti che, in quanto naturali, sono considerati sicuri, ma anche allo scopo di limitare l'automedicazione e incoraggiare i cittadini a rivolgersi a personale sanitario informato sui possibili benefici e sui rischi dei prodotti della medicina naturale, nel febbraio 2010, è stata messa a punto una locandina dall'Istituto Superiore di Sanità, in cui sono stati anche elencati 10 consigli e precauzioni da tenere in considerazione (<http://www.epicentro.iss.it/focus/erbe/pdf/locandina.pdf>).

Il messaggio principale che si intende trasmettere è quello di:

- *Non sottovalutare il potenziale terapeutico e, quindi, il profilo di rischio associato ai prodotti a base di erbe.*
- *Rivolgersi sempre a personale sanitario esperto quando si intenda utilizzare questi prodotti.*
- *Il consiglio per il MMG è quello di stampare la locandina e di esporla nella sala d'aspetto.*

Bibliografia

1. Tachjian A et al. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 515-25.