

FATTORI COINVOLTI NELLE REAZIONI AVVERSE A PREPARATI VEGETALI

1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

(es: lattoni sesquiterpenici, derivati acido caffeico, composti solforati, furanocumarine
Alcaloidi pirrolizidinici)

2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

(Es: gravidanza, età, interazioni farmacologiche, differenze genetiche)

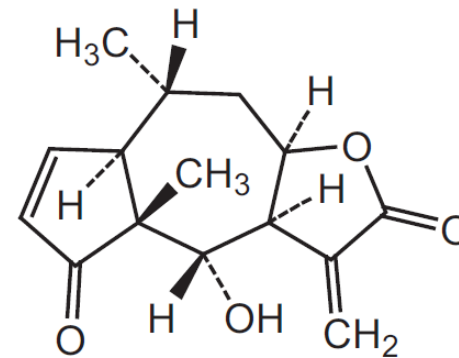
3 Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

(es: scambio droga, adulterazione farmaci di sintesi, contaminazione, uso
Di estratti concentrati)

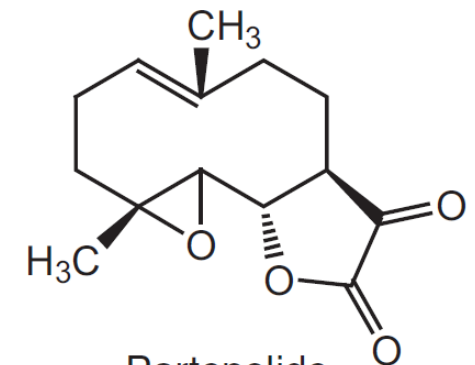
1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

Lattoni sesquiterpenici

Tra i più noti allergeni vegetali troviamo i **lattoni sesquiterpenici**, tipicamente presenti in piante della famiglia delle *Asteraceae*, Provocano in genere una **dermatite da contatto** che si presenta con diversi quadri comprendenti la classica dermatite da contatto veicolata dall'aria, la **dermatite attinica cronica** e la **dermatite esfoliativa**. Lattoni sesquiterpenici molto noti come causa di dermatite allergica sono l'elenalina (presente in *Arnica montana*) e il partenolide (presente in *Tanacetum parthenium*)



Elenalina



Partenolide

La **dermatite cronica attinica** è fotodermatite associata a fotosensibilità che interessa le aree fotoesposte con lesioni eczematose croniche.



L'**eritrodermia (o dermatite esfoliativa)**, composto dalle parole greche *eritro* (in greco che significa "rosso") e *derma* (in greco che significa "pelle") è una forma particolare di eritema cutaneo che si presenta sintomatologicamente con un arrossamento di tutta la cute corporea accompagnato da processi di desquamazione



1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

Composti solforati dell'aglio

i *composti solforati* dell'aglio, tra cui il diallil disolfuro, possono indurre dermatite, rinite, asma e urticaria a seguito di ingestione, contatto o semplicemente esposizione alla polvere di aglio.

1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

Derivati dell'acido caffeico presente nella propoli

La propoli è utilizzata dalle api per dare solidità e robustezza all'alveare, come difesa dall'ingresso di predatori e dagli agenti atmosferici, per la sterilizzazione dell'alveare, come sigillo per le celle in cui sono contenuti il miele e la covata. In fitoterapia preparati a base di propoli sono utilizzati nei disturbi delle vie aeree superiori (faringite, laringite) come antisettici e antinfiammatori. La propoli può causare una **dermatite allergica da contatto**, frequente in soggetti come gli apicoltori che per motivi professionali sono a contatto con gli alveari, ma anche reazioni allergiche sistemiche come asma soprattutto se utilizzata in preparati sotto forma di spray

Gli allergeni della propoli sono noti e sono costituiti soprattutto dai **derivati dell'acido caffeico** quali il benzil caffeato, il feniletil caffeato e il geranil caffeato; purtroppo tali composti sono anche ritenuti importanti ai fini delle attività biologiche attribuite alla propoli, quindi non possono essere eliminati dagli estratti.

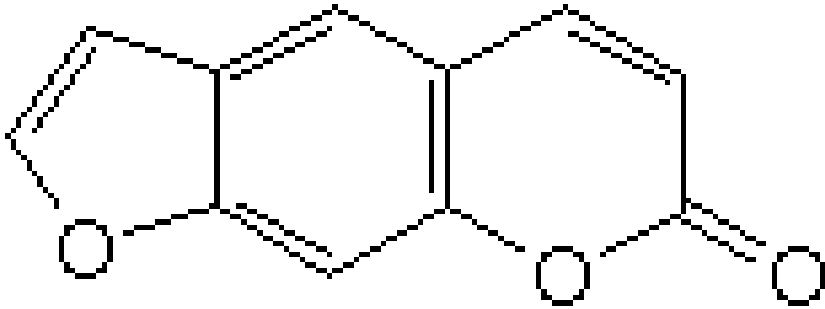
1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

FURANOCUMARINE

Le *furanocumarine*, presenti particolarmente nelle piante appartenenti alle famiglie *Apiaceae* (angelica, prezzemolo, ecc.) o *Rutaceae* (numerose specie di *Citrus*), sono sostanze capaci di indurre **fotosensibilizzazione** quando vengono associate a radiazioni, in particolare a quelle con maggiore lunghezza d'onda come le UVA

Gli effetti fotosensibilizzanti delle furanocumarine possono dar luogo, a seconda del fototipo e dell'intensità dell'esposizione ai raggi solari, ad **effetti fototossici**, provocando dermatite o addirittura fenomeni di mutagenesi e cancerogenesi.

Furanocumarine



Effetti cellulari delle furocumarine dopo eccitazione con UV-A e conseguenze tossicologiche

Membrana	Perossidazione dei lipidi, cicloaddizioni agli acidi grassi insaturi, produzione di cross-links nelle proteine di membrana: eritema ed edema cutaneo
Citoplasm a	Fotoreazioni con le proteine, inattivazione di enzimi e ribosomi
Nucleo	Cicloaddizioni al DNA: genotossicità, tumori

1 Componenti chimici naturalmente presenti e potenzialmente dannosi o tossici

Alcaloidi pirrolizidinici

Gli *alcaloidi pirrolizidinici* (es. lasiocarpina, monocrotalina, senecionina, riddellina) sono presenti in piante come la tossilagine (*Tussilago farfara* L.), il farfaraccio (*Petasites hybridus* L.) e il senecione (*Senecio vulgaris* L.).

Il principale bersaglio della tossicità acuta degli alcaloidi pirrolizidinici è il fegato, ove si produce un danno a livello del microcircolo che porta ad una sindrome nota come “sindrome veno-occlusiva”. Tale tossicità si manifesta tuttavia nell’uomo solo a dosi elevate, di circa **1 mg/kg** di peso corporeo. I sinusoidi epatici (capillari a parete sottile che formano una rete) sono particolarmente suscettibili al danno, a causa del loro basso contenuto in glutazione e quindi di una loro minore capacità di detossificazione.

Gli alcaloidi pirrolizidinici possono anche indurre, soprattutto per esposizione prolungata o cronica, **genotossicità**, evidenziata in animali da esperimento e in colture cellulari, ed **epatocancerogenicità**.

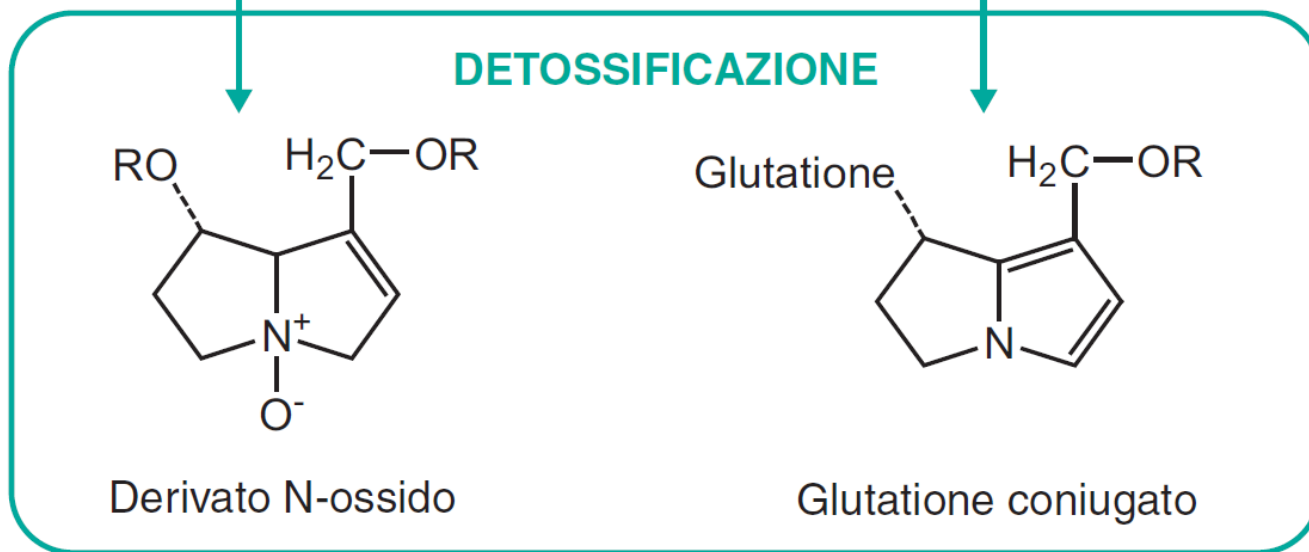
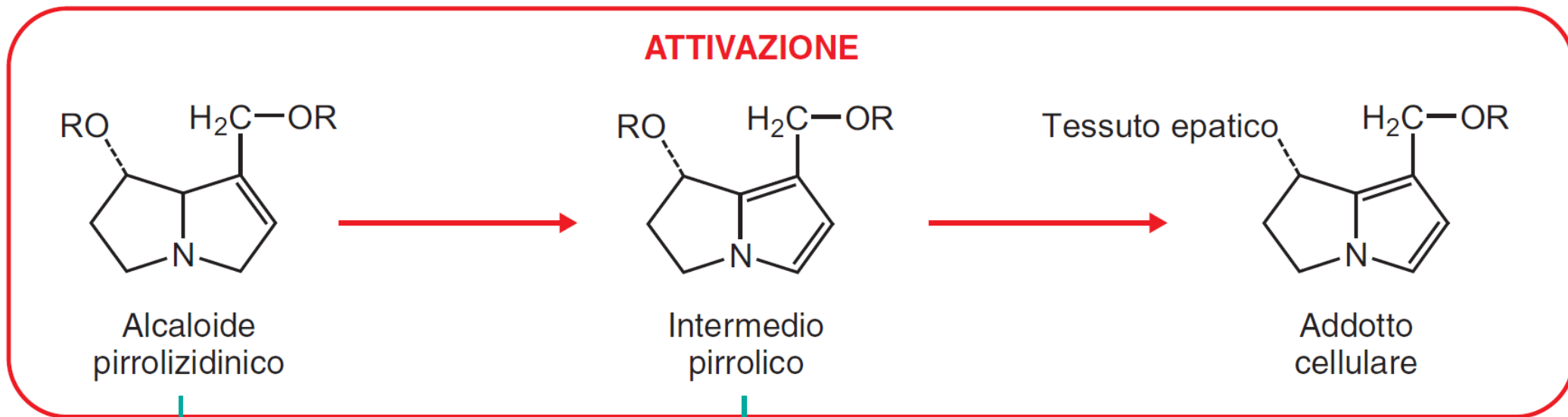


FIGURA 6.2

Alcaloidi pirrolizidini: attivazione e detossificazione. L'alcaloide pirrolizidinico può subire una deidrogenazione con formazione di un intermedio pirrolico attivo, che può reagire con proteine e DNA per formare un addotto. In alternativa, può essere detossificato mediante N-ossidazione o per coniugazione dell'intermedio pirrolico con glutazione.

Considerata la potenziale tossicità degli alcaloidi pirrolizidinici, **le droghe vegetali che li contengono non sono ammesse, dalla legislazione vigente in Italia, negli integratori alimentari.** A livello europeo **l'EMA**, sulla base della letteratura disponibile di studi *in vitro*, *in vivo* e nell'uomo, nel 2016 (EMA/ HMPC/328782/2016) ha stabilito, in via transitoria, che al fine di garantire la sicurezza d'impiego dei prodotti può essere accettato il valore di **1 µg** come limite massimo di assunzione giornaliera di alcaloidi pirrolizidinici. Tale limite è al di sotto della soglia di rischio tossicologico dei prodotti a base di piante medicinali

TABELLA 6.1**Costituenti chimici di droghe vegetali o prodotti naturale potenzialmente dannosi o tossici**

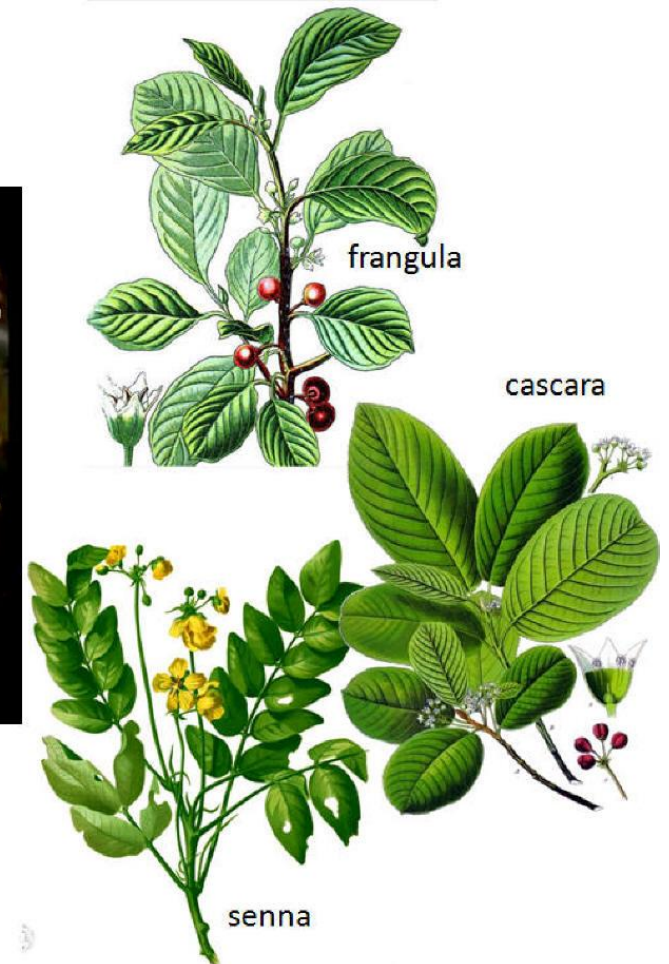
Classe chimica	Reazione/tossicità	Pianta (nome botanico) o prodotto
Lattoni sesquiterpenici	Dermatite da contatto	Carciofo (<i>Cynara scolymus</i> L.)
		Arnica (<i>Arnica montana</i> L.)
		Camomilla (<i>Matricaria recutita</i> L. e <i>Anthemis nobilis</i> L.)
		Tarassaco (<i>Taraxacum officinale</i> Weber)
		Partenio [<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Sch.Bip.]
		Cardo santo (<i>Cnicus benedictus</i> L.)
		Tanaceto (<i>Tanacetum vulgare</i> L.)
		Millefoglio (<i>Achillea millefolium</i> L.)
Composti solforati (diallil disolfuro)	Allergia	Aglione (<i>Allium sativum</i> L.)
Derivati dell'acido caffeico	Allergia	Propoli
Furanocumarine	Fototossicità	Angelica (<i>Angelica archangelica</i> L.)
		Aneto (<i>Anetum graveolens</i> L.)
		Anice verde (<i>Pimpinella anisum</i> L.)
		Arancio amaro (<i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>)
		Bergamotto (<i>Citrus × bergamia</i> Risso & Poit.)
Alcaloidi pirrolizidinici	Epatotossicità	Farfara (<i>Tussilago farfara</i> L.)
		Consolida (<i>Symphytum officinale</i> L.)
		<i>Senecio</i> spp.

2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

Un esempio è dato dai **lassativi a base di droghe contenenti antrachinoni**, che hanno come indicazione il “trattamento di breve durata della stitichezza occasionale”. Tale indicazione trova giustificazione nel fatto che questi lassativi agiscono promuovendo un’azione intensa, quasi catartica, con eliminazione massiva del contenuto intestinale, quindi un’azione non propriamente fisiologica. Inoltre, i lassativi antrachinonici, se utilizzati per lungo periodo, possono provocare effetti indesiderati quali perdita di elettroliti con alterazioni dell’equilibrio elettrolitico, atonia intestinale che richiede l’aumento del dosaggio e **Melanosì del colon**. Nonostante ciò, frequentemente i lassativi antrachinonici vengono utilizzati nella stipsi abituale, spesso per automedicazione, ed entrano nella composizione di numerosi integratori alimentari per il cosiddetto “benessere intestinale” che generalmente vengono assunti per lunghi periodi. Tale uso scorretto e frequente causa di reazione avversa, nella fattispecie sono riportati diversi casi di Melanosì del colon da assunzione di lassativi antrachinonici.

Melanosis coli

Melanosi del colon, facilmente osservabile, nel corso di endoscopia, nei pazienti che fanno uso prolungato di lassativi: corrisponde istologicamente ad accumulo di pigmenti nei macrofagi della parete intestinale; è affezione benigna, reversibile con la sospensione dei lassativi.



2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

Gravidanza

In *gravidanza* tutti i prodotti vegetali dovrebbero essere utilizzati con estrema cautela, considerando le scarse conoscenze dei loro effetti in questo particolarmente delicato stato fisiologico, ma alcune droghe sono espressamente controindicate; tra queste le stesse droghe antrachinoniche che possono stimolare l'endometrio, la witania che ha proprietà abortive, o droghe potenzialmente embriotossiche quali la ruta, la salvia e l'assenzio.

2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

Età

Anche l'*età* può essere un fattore di rischio; l'anziano è maggiormente esposto a reazioni avverse da preparati vegetali in quanto **i processi metabolici sono alterati, e l'eliminazione renale è rallentata**. Inoltre, l'anziano è generalmente affetto da diverse patologie, quindi è soggetto a **multiterapia** che aumenta il rischio di reazioni indesiderate.

2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

Differenze genetiche

Alla base delle reazioni avverse ad un preparato vegetale possono esserci anche **differenze genetiche** nella risposta a sostanze attive e potenzialmente tossiche contenute nello stesso. Il meccanismo più frequente attraverso cui le differenze genetiche modificano la risposta ai farmaci risiede nella produzione di enzimi metabolici alterati; queste modificazioni possono sia accelerare che ritardare il metabolismo di molti farmaci e sostanze farmacologicamente attive,

Come esempio possiamo citare il caso di *Polygonum multiflorum*, una pianta utilizzata tradizionalmente in Cina, e negli ultimi anni anche in occidente, per prevenire i segni dell'invecchiamento, per migliorare la memoria e come supporto per gli stati di ansia, stress, insonnia e nervosismo. L'uso di preparati di *P. multiflorum* nella medicina tradizionale cinese è stato associato a numerosi casi di epatite, soprattutto in Cina ma anche in Italia. Sebbene il meccanismo della tossicità e i costituenti chimici responsabili non siano ancora chiariti, alcune ipotesi sono emerse dagli studi effettuati che hanno ipotizzato che in alcuni soggetti, isoforme degli enzimi del citocromo (quali CYP1A2 e CYP2E1) hanno una minore capacità catabolica, rallentando così il metabolismo normale dei componenti della pianta medicinale

2 Fattori dipendenti dal soggetto che assume il preparato

Interazioni farmacologiche

Una possibile causa di reazione avversa ad un preparato vegetale, dipendente dal soggetto che lo assume, e rappresentato dall'***associazione con farmaci convenzionali***. I preparati vegetali sono generalmente assunti per automedicazione e percepiti come sicuri dai pazienti per la loro origine naturale. Per questo il medico non è generalmente informato dal paziente, il quale è così esposto al rischio di interazioni farmacologiche pericolose.

3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Scambio di droga/pianta

Al momento della raccolta una droga può essere **scambiata** con un'altra simile che può essere tossica; ad esempio l'anice stellato giapponese (*Illicium anisatum*) utilizzato al posto dell'anice stellato cinese (*Illicium verum*)



3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Adulterazione con farmaci di sintesi: farmaci anti-obesità

I preparati commerciali a base di piante medicinali possono essere ***adulterati*** per la presenza di farmaci di sintesi. I preparati più facilmente oggetto di adulterazione sono quelli impiegati come dimagranti e quelli utilizzati per migliorare le prestazioni sessuali. Preparati per la riduzione del peso corporeo sono risultati adulterati con molte classi di farmaci quali anoressizzanti (anche ritirati dal commercio come la fenfluramina, il rimonabant), con ansiolitici, antidepressivi, diuretici e lassativi.

3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Adulterazione con farmaci di sintesi : farmaci per la disfunzione erettile

Una ricca letteratura documenta la presenza di inibitori sintetici delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) quali sildenafil, tadalafil, vardenafil e analoghi che sono difficilmente rilevabili in screening di routine a causa di piccoli cambiamenti strutturali nella molecola. Finora sono stati individuati 80 analoghi illeciti degli inibitori delle PDE-5 e il numero sembra destinato ad aumentare. In uno studio, condotto di nuovo in Francia nel 2015, sono stati esaminati 150 preparati commerciali per migliorare la performance sessuale pubblicizzati come naturali al 100%; di questi, il 61% conteneva inibitori delle PDE-5 e il 5,5% altre sostanze come yohimbina, fentolamina, deidroepiandrosterone e testosterone.

Va sottolineato che la probabilità di incontrare prodotti adulterati è alta per quelli acquistati via web e bassa per quelli acquistati attraverso i canali convenzionali (farmacia, parafarmacia, erboristeria); tuttavia sono riportati anche casi di reazione avversa dovuta a preparati vegetali adulterati acquistati non via internet.

3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Contaminazioni con metalli pesanti 1

Eventi tossici possono anche derivare anche dalle *contaminazioni* con **metalli pesanti, pesticidi, micotossine e microrganismi**. La contaminazione delle droghe vegetali con metalli pesanti deriva principalmente dall'inquinamento ambientale. Essi tendono ad accumularsi nello strato arabile del terreno, essendo **non biodegradabili**. Le principali fonti antropiche di contaminazione da metalli pesanti comprendono attività industriali (es: vulcanizzazione, concia e fusione), civili (es: riscaldamento, traffico motorizzato), agricole (es: fertilizzanti fosfatici per il cadmio; fungicidi e insetticidi contenenti arseniati per il piombo e i reflui che risultano da queste attività (es. fanghi di depurazione).

METALLI PESANTI PRESENTI NEL MATERIALE VEGETALE

Metalli pesanti	Valore massimo tollerato
Piombo	3.0 ppm
Cadmio	0.5 ppm
Mercurio	0.3 ppm
Rame	1.0 ppm
Manganese	0.3 ppm

3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Contaminazione con metalli pesanti 2

Diverso è il caso dei prodotti provenienti da medicine tradizionali come quella ayurvedica o quella cinese, in cui tali composti entrano normalmente nella composizione di preparati vegetali. La medicina tradizionale cinese utilizza normalmente droghe minerali contenenti metalli pesanti, quali ad esempio il solfuro di mercurio e il solfuro di arsenico naturale.

Piombo, arsenico e mercurio sono utilizzati come adiuvanti delle preparazioni fitoterapiche ayurvediche in malattie come l'artrite reumatoide, l'epilessia e l'asma, in quanto si ritiene che aumentino l'efficacia di altri medicinali e ne favoriscano la distribuzione nel sito d'azione. È stato stimato che il 30-40% delle circa 6000 preparazioni presenti nel formulario ayurvedico, contengano almeno un metallo pesante: le dosi utilizzate sono quelle riportate negli antichi testi ayurvedici e i preparati possono contenere metalli pesanti in concentrazioni ben al di sopra dei limiti massimi accettabili (come contaminanti) fissati dalle farmacopee occidentali per le droghe vegetali. È stato inoltre stimato che il 20% dei prodotti vegetali ayurvedici presenti sul mercato asiatico e americano contenga livelli di metalli pesanti potenzialmente tossici

In letteratura esistono numerosi report di intossicazioni da metalli pesanti a seguito di assunzione di preparati vegetali cinesi o ayurvedici,

3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Pesticidi e carica microbica

Nel caso di piante medicinali provenienti da coltivazione, diventa quasi inevitabile l'uso di *pesticidi*. Pertanto, la Farmacopea europea stabilisce i limiti di residui di pesticidi e di carica microbica ammessi nelle droghe vegetali.

I principali pesticidi sono I derivati organoclorurati,
I derivati organofosforici e i pesticidi di
origine vegetale

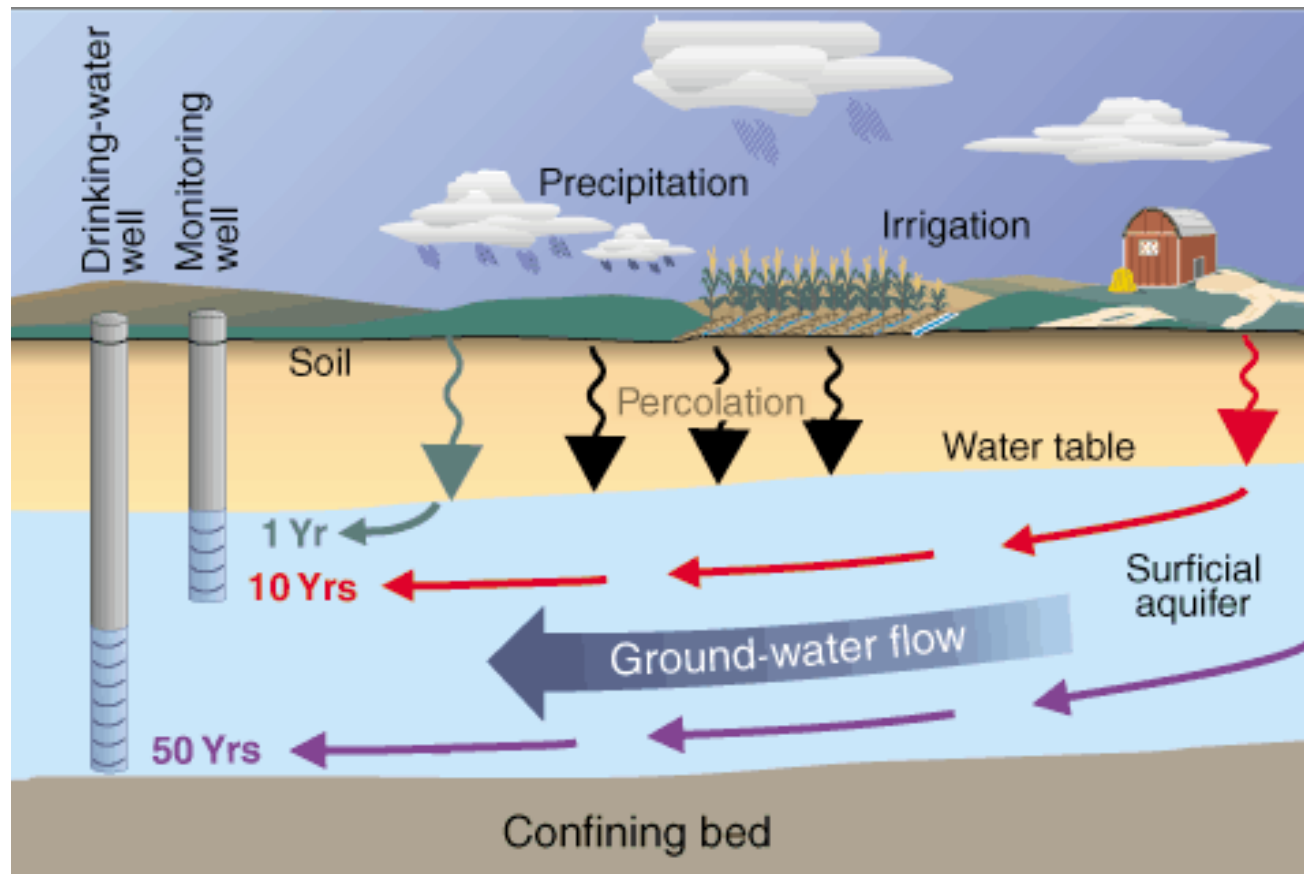
Residui di pesticidi presenti nel materiale vegetale

Pesticida

Limite tollerato mg/kg

Alachlor	0,02
Aldrin, dieldrin, clordano, endrin, fonofos, eptaclor	0,05
Clorpirifos-metile, esaclorobenzene, fossalon	0,1
Clorpirifos, metidation, paration-metile	0,2
Esaclorocicloesano-isomeri	0,3
Clorfenvinfos, deltametrina, diazinone, fenitotrion, paration	0,5
Lindano (γ -esaclorocicloesano)	0,6
Azinfos-metile, cipermetrina, dichlorvos, malation, permetrina, quintozene	1,0
Fenvalerato	1,5
Ditiocarbammato	2,0
Bromopropilato, endosulfano, piperonil butossido, piretrina	3,0
Pirimifos-metile	4,0

Pesticidi possono contaminare la falda acquifera



3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Presenza di aflatossine

Alcuni contaminanti fungini, quali le muffe del genere *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*), producono tossine come le **aflatossine, che mostrano epatotossicità**, sono potenti mutageni e cancerogeni e sono resistenti alla sterilizzazione. Anche per le aflatossine pertanto, la Farmacopea europea prevede dei limiti massimi di contenuto accettabili, nondimeno in letteratura sono descritti casi di droghe vegetali contaminate con aflatossine in quantità nettamente superiori ai valori limite.

CONTAMINAZIONE DA AFLATOSSINE

- Le aflatossine (B_1 , B_2 , G_1 , G_2 , M_1 , M_2 , GM_1 , GM_2) sono micotossine prodotte *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus*, *A. nomius*.
- Si sviluppano su prodotti vegetali se conservati in ambiente umido.
- Sono resistenti alla sterilizzazione
- Sono epatotossiche ed epatocancerogene: più tossiche le insature (B_1 e G_1).
- Sono fissati dei limiti di contenuto per gli alimenti e le droghe vegetali



3. Fattori dipendenti dalla qualità del prodotto

Utilizzo di estratti concentrati

Un aspetto delle droghe vegetali che può essere fonte di reazioni avverse riguarda i ***procedimenti che ne alterano la composizione quali-quantitativa*** durante il passaggio dal materiale di partenza al prodotto finito,

Oggi si tende ad utilizzare estratti di droghe vegetali che vengono ottenuti mediante procedimenti che ne consentono l'arricchimento in un particolare componente considerato importante ai fini dell'attività farmacologica. Sono in commercio estratti di tè verde contenenti elevate quantità di catechine e di curcuma a titolo elevato di curcuminoidi (in entrambi i casi fino al 95%).

Questi procedimenti di arricchimento, se da una parte forniscono un estratto con maggiori potenzialità dal punto di vista dell'efficacia, dall'altra possono avere ricadute negative dal punto di vista della sicurezza;



kava pironi (1-5%)



30% kavapironi

Dove sono riportati i criteri di qualità

La **farmacopea** è un testo ufficiale contenente tutta una serie di disposizioni riguardanti le caratteristiche, i requisiti ed i metodi di analisi e controllo dei farmaci e delle forme farmaceutiche. E' redatta da ogni singolo stato

Nel tentativo di armonizzare i requisiti è stata pubblicata la **farmacopea europea**. Essa NON elimina le farmacopea nazionali, ma le obbliga ad uniformarsi ad essa per tutte le sezioni contenute in entrambe (se un farmaco non è contenuto nella farmacopea europea, ogni paese fa riferimento alla propria farmacopea).

Nella Farmacopea sono riportate tutte le specifiche per esercitare i controlli di qualità delle droghe, ma non sono riportate tutte le droghe che sono presenti sul mercato nelle erboristerie