

INTERAZIONI PREPARATI DI DERIVAZIONE VEGETALE FARMACI CONVENZIONALI

Derivati da piante medicinali e farmaci convenzionali possono interagire attraverso modifiche della **farmacocinetica** (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione) o attraverso meccanismi di tipo **farmacodinamico**

Interazioni farmacocinetiche in fase di assorbimento

Alcuni meccanismi generali

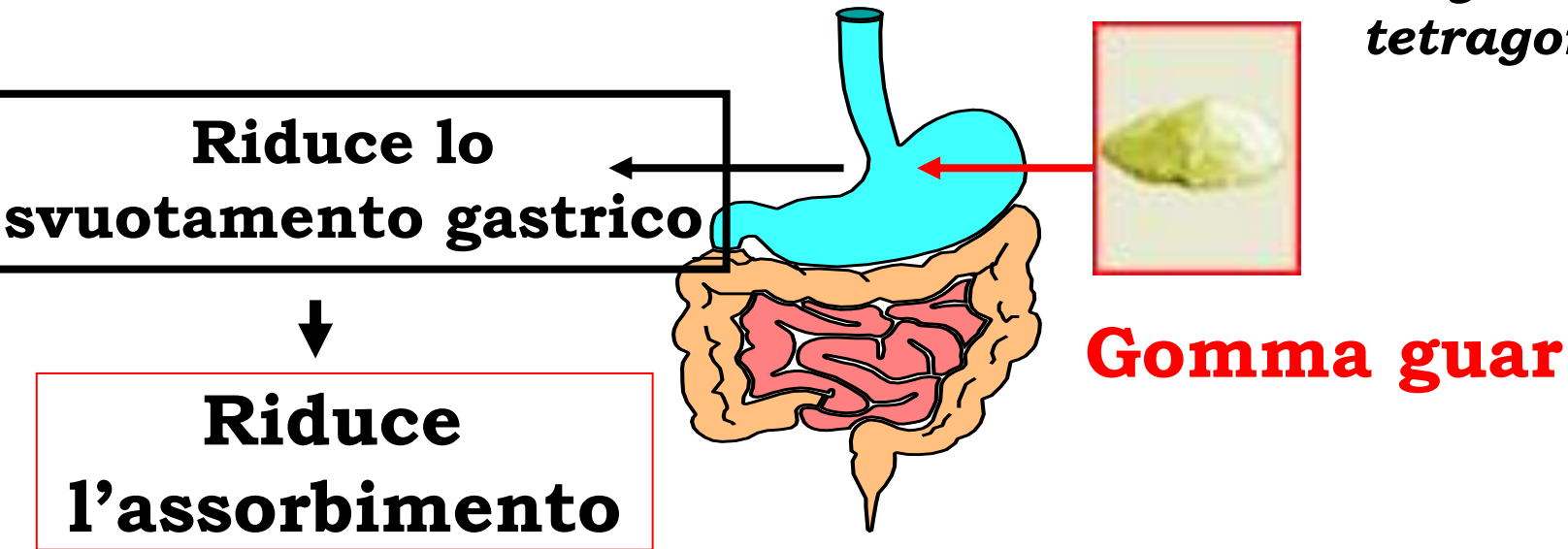
- ▶ **Formazione di complessi insolubili/adsorbimento**
- ▶ **Modificazioni del pH gastrico**
- ▶ **Competizione per i meccanismi di assorbimento**
- ▶ **Modificazioni dello svuotamento gastrico**
- ▶ **Modificazioni del microbiota intestinale**

Assorbimento

esempio



↙ *Cyamopsis tetragonoloba*



DISTRIBUZIONE

Nonostante tali meccanismi di interazioni siano stati teoricamente descritti non esiste, tuttora, alcuna evidenza clinica che supporti tale meccanismo quale causa di un evento avverso dovuto alla co-somministrazione di una pianta vegetale con un farmaco. Pertanto è improbabile che tali interazioni provochino degli effetti indesiderati in quanto lo spiazzamento dai siti di legame tissutali tende a causare un aumento solo transitorio della concentrazione ematica del farmaco spiazzato

METABOLISMO

Si realizzano prevalentemente nel fegato, che ha la funzione di trasformare le sostanze liposolubili in sostanze idrosolubili al fine di facilitarne l'escrezione

INDUZIONE ENZIMATICA

L'attività enzimatica aumenta in seguito alla somministrazione di piante medicinali. La conseguenza è la riduzione dell'efficacia del farmaco convenzionale somministrato contemporaneamente alla pianta medicinale (es. IPERFORINA)

INIBIZIONE ENZIMATICA

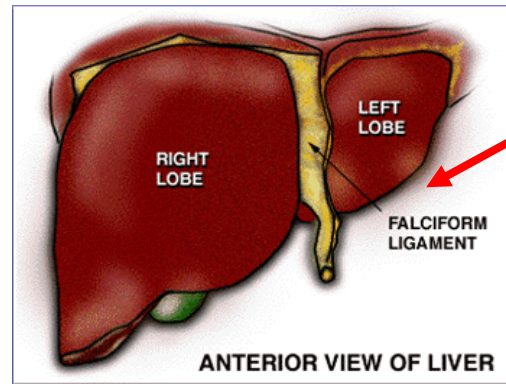
Blocco dell'attività di un enzima e conseguente inferiore/nulla metabolizzazione del farmaco somministrato con la pianta medicinale con conseguente accumulo e persistenza dell'effetto farmacologico (es. SUCCO DI POMPELMO_FURANOCUMARINE)

Metabolismo

esempio



Hypericum perforatum



↓
Induzione degli enzimi epatici

↓
**Aumento del metabolismo
dei farmaci**

↓
Diminuzione della concentrazione plasmatica

Simvastatina, ciclosporina, indinavir, warfarina

ELIMINAZIONE

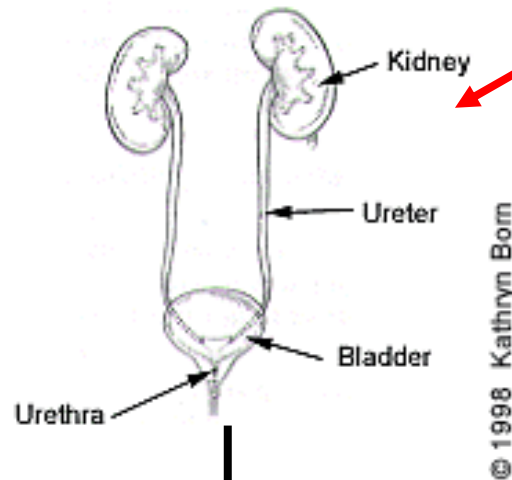
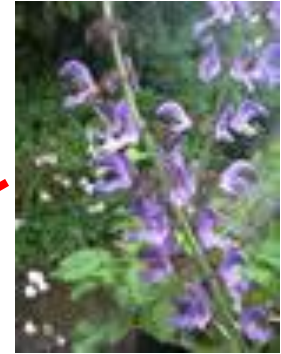
L'eliminazione di un farmaco avviene soprattutto attraverso **i reni**, che sono gli organi emuntori più importanti del nostro organismo. Anche l'escrezione renale di un farmaco può essere modificata dalla concomitante presenza di un prodotto vegetale.

Le droghe vegetali che possono influenzare l'escrezione renale sono senza dubbio quelle **in grado di aumentare la diuresi** (mannitolo e droghe contenenti caffeina quali caffè, tè, cola, matè, guaranà).

L'escrezione renale di farmaci può essere inoltre influenzata da sostanze vegetali **in grado di modificare il pH urinario**, in quanto si verifica un'alterazione della ionizzazione del farmaco che ne favorisce la sua eliminazione (mirtillo rosso americano, uva ursina).

Eliminazione

esempio



danshen

Salvia miltiorrhiza

diminuita eliminazione della warfarina

Aumentato effetto anticoagulante

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Sono quelle che avvengono a livello dei recettori per azione di componenti attivi delle piante medicinali, senza modificazioni farmacocinetiche.

Farmaci/piante che interagiscono a livello dei recettori/enzimi/trasportatori (interazione di tipo diretto o competitivo)

Avvengono quando un farmaco convenzionale e uno o più principi attivi della pianta medicinale agiscono sullo stesso recettore o sistema enzimatico. La risultante è un effetto farmacologico «additivo» o «sinergico» oppure un effetto «antagonista» che comporta un annullamento dell'effetto farmacologico (es. IPERICO_inibitore della ricaptazione della serotonina ed i farmaci antidepressivi che agiscono sul sistema serotoninergico impedendo la ricaptazione di serotonina, Risultato finale: accumulo di serotonina)

Farmaci/piante che interagiscono sullo stesso sistema fisiopatologico (interazione di tipo indiretto o non competitivo)

Si verificano quando farmaci e componenti delle piante medicinali influenzano lo stesso sistema fisiologico, determinando una riduzione o un incremento della risposta (es. aglio, ginkgo e zenzero ad attività antiaggregante, casi clinici documentati di interazione con farmaci convenzionali antiipiastrinici o anticoagulanti)

PRINCIPALI FONTI PER RILEVARE INTERAZIONI INTERAZIONI

G1

- **Casi clinici (Case reports)**
- **Serie di casi clinici (Case series)**
- **Studi di farmacocinetica su volontari sani**
- **Segnalazioni spontanee**

QUALI SONO LE FONTI IN LETTERATURA PER LE INTERAZIONI PIANTE-FARMACI

Dati clinici

```
graph TD; A[Dati clinici] --> B(CASI CLINICI); A --> C(STUDI CLINICI); B --> D[Incompleti Causalità?]; C --> E[Significato clinico?];
```

**CASI
CLINICI**

**Incompleti
Causalità?**

**STUDI
CLINICI**

Significato clinico?

CASE REPORTS

- **68.5% delle interazioni tra farmaci e piante medicinali è classificato come «non valutabile» (pubblicazioni inadeguate)**
- **18.5% è stato valutato come «possibile», in quanto questi studi clinici segnalavano interazioni che potevano essere attribuiti ad altre cause**
- **13% dei casi clinici veniva classificato come «ben documentato», in quanto le pubblicazioni contenevano informazioni che evidenziavano una buona correlazione tra somministrazione concomitante ed effetto indesiderato**

Drugs involved in herb-drug interaction

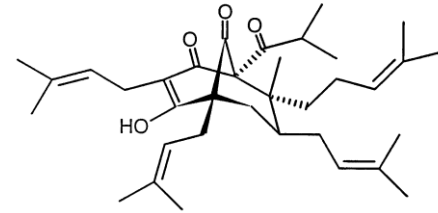
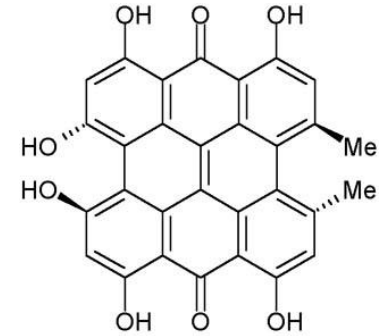
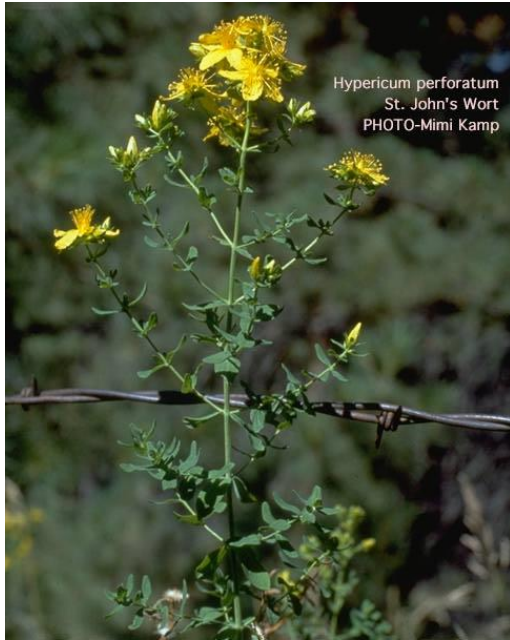
- Immunosuppressants
- Oral contraceptives
- Anticoagulants
- Cardiac inotropic drugs
- Antihyperlipidaemic drugs
- Anti-AIDS drugs
- Anti-cancer drugs
- Antiparkinson
- Anxiolytics
- Antidepressants

Interazioni piante-farmaco

Casi clinici

Pianta medicinale	%
Iperico	73
Altre piante medicinali	27

Iperico



HYPERFORIN

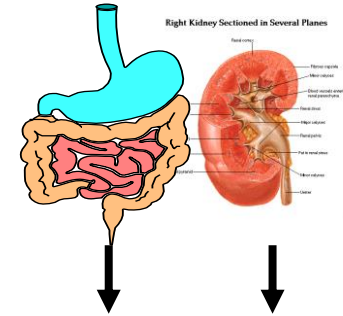
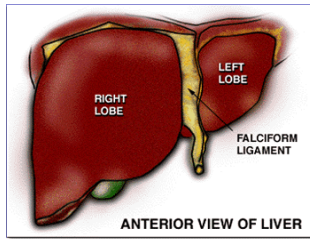
Hypericum perforatum

Principi attivi iperforina, ipericina

Use depressione lieve/moderata



Iperico



Induzione enzimatica epatica

> metabolismo

Induzione della Glicoproteina P

**<Assorbimento
> eliminazione**

Riduzione della concentrazione plasmatica

Principali interazioni farmacocinetiche

IPERICO

Riduzione concentrazione plasmatica e/o efficacia

FARMACO

- Ciclosporina
- Digossina
- Imatinib
- Indinavir
- Irinotecano
- pillola estroprogest
- warfarina

USO

immunosoppressore
Cardiotonico
antitumorale
antivirale (antiAIDS)
antitumorale
anticoncezionale
anticoagulante

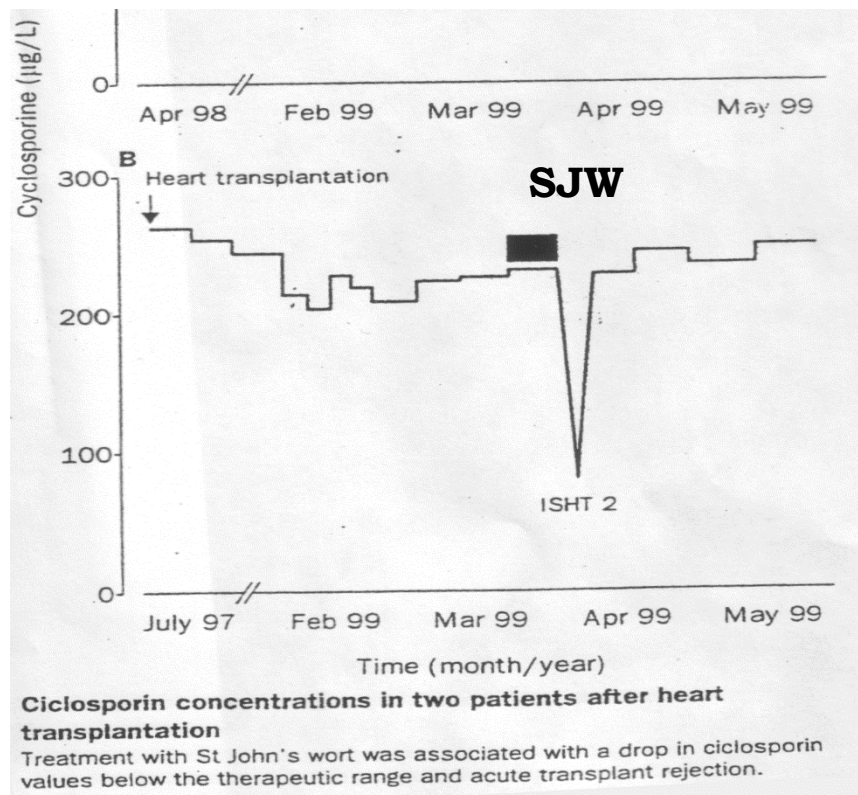
Interaction St John's wort and cyclosporine

After transplantation, there may be an increased incidence of depressive episodes. Thus, patients may self-prescribe St John's wort

Clinical studies multiple case reports and case series of interaction between St John's wort and cyclosporine have been reported, making this interaction the most well-documented

The common clinical feature of these cases are that transplant patients stabilized on cyclosporine showed decreased plasma levels (associated, in some cases, with acute rejection episodes) after taking St John's wort at therapeutic dosage. The clinical picture improved following discontinuation of the herbal extract

Interaction St John's wort (SJW) and cyclosporine: case report



*** 900
mg/daily
3 weeks**

**THE LANCET
VOL 355 February 12, 2000**

Interaction St John's wort (SJW) and cyclosporine: clinical trial

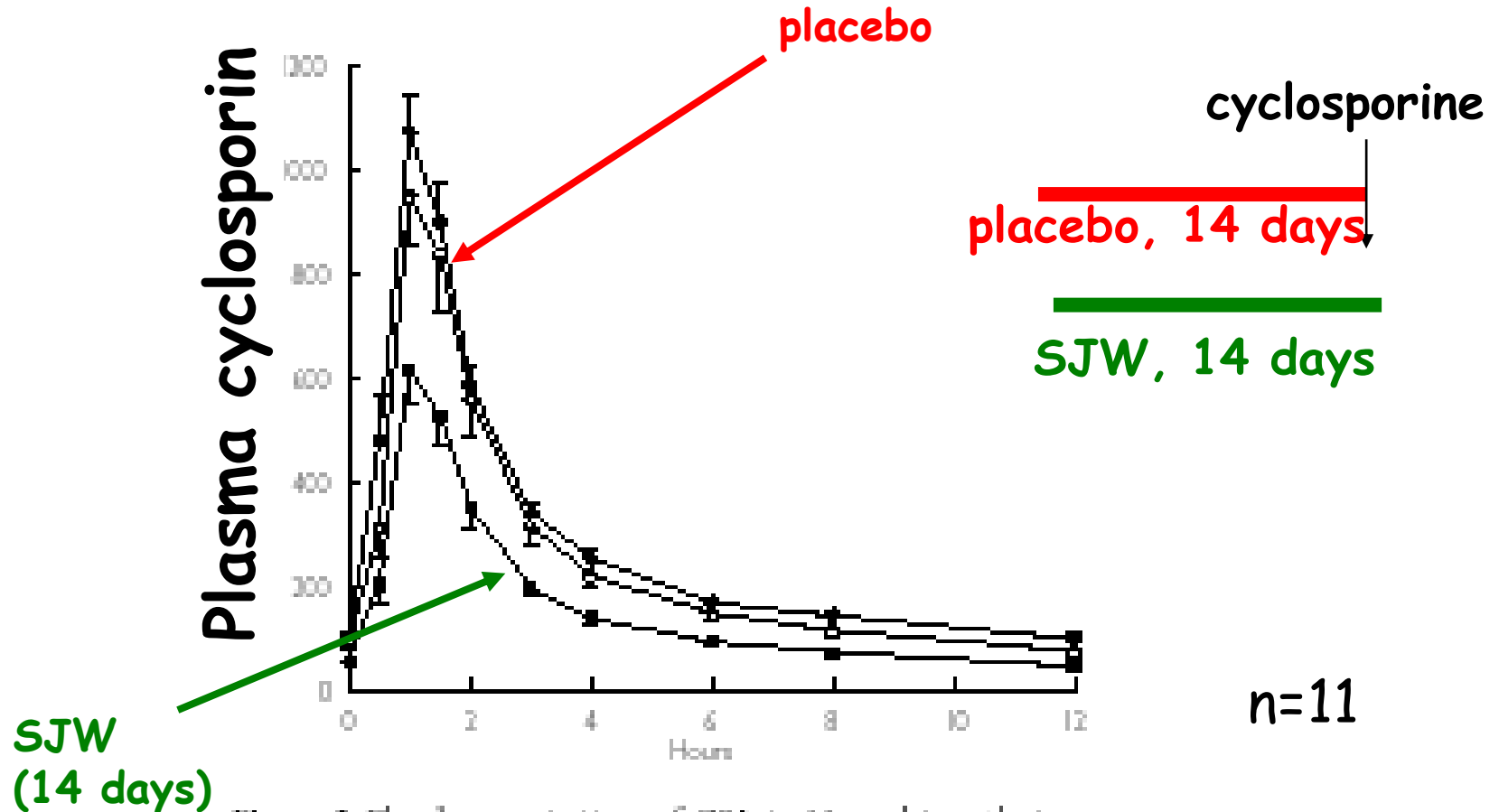


Figure 2 Blood concentrations of CSA in 11 renal transplant patients at baseline (●), after 14 days of SJW treatment with a compensatory increase in CSA dose (○), and after 14 days of SJW treatment with data corrected for CSA dose (■). Values are means \pm s.e.m.

Interaction St John's wort and oral pill: case report

Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception

A 36-year-old woman with depression and hypercholesterolaemia presented to a gynaecology practice with an unexpected pregnancy confirmed by ultrasound. The drug history revealed regular use of the combined oral contraceptive Valette® (ethinyl oestradiol/dienogesterol) over the last year. She had been treated with fluvastatin (20 mg day⁻¹) for 2 years, and with different antidepressants including selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants after an attempted suicide in 1995. The patient began self-medicated with the over-the-counter *Hypericum* extract Helarium® 425 (Bionorica) with daily doses up to 1700 mg approximately 3 months prior to conception, and until conception no other medication was taken except the hormonal contraceptive. A therapeutic abortion was carried out and revealed a healthy, 17-week-old, 144 g male foetus.

St John's wort (SJW) and oral contraceptives: Clinical trial

Oral contraceptives,

SJW,
1 cycle

desogestrel

SJW + oral pill

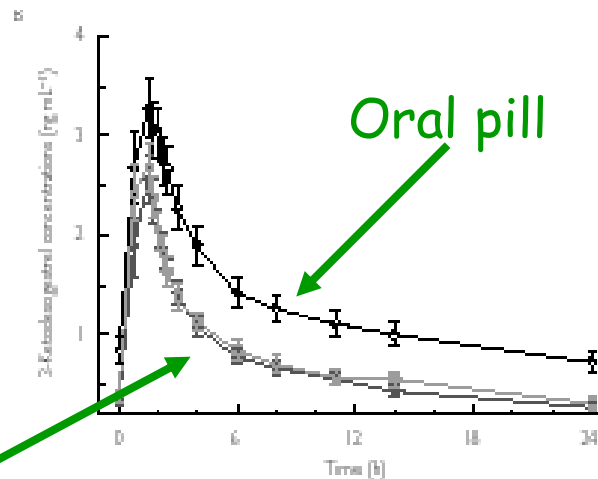


Figure 2 Mean \pm SEM serum concentration vs time profiles for ethinodiol estradiol (A) and 3-ketodesogestrel (B) after administration of low-dose oral contraceptive alone (\circ) or in combination with twice daily (BD) (\bullet) or three times daily (TID) (\blacksquare) 300 mg St John's wort (SJW).

Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism.

Mathijsen J Natl Cancer Inst. 2002 Aug 21;94(16):1247-9.

St. John's wort (SJW), a widely used herbal product, has been implicated in drug interactions resulting from the induced expression of the cytochrome P450 CYP3A4 isoform. In this study, we determined the effect of SJW on the metabolism of irinotecan, a pro-drug of SN-38 and a known substrate for CYP3A4. Five cancer patients were treated with irinotecan (350 mg/m², intravenously) in the presence and absence of SJW (900 mg daily, orally for 18 days) in an unblinded, randomized crossover study design. The plasma levels of the active metabolite SN-38 decreased by 42% (95% confidence interval [CI] = 14% to 70%) following SJW cotreatment with 1.0 micro M x h (95% CI = 0.34 micro M x h to 1.7 micro M x h) versus 1.7 micro M x h (95% CI = 0.83 micro M x h to 2.6 micro M x h) (P = .033, two-sided paired Student's t test).

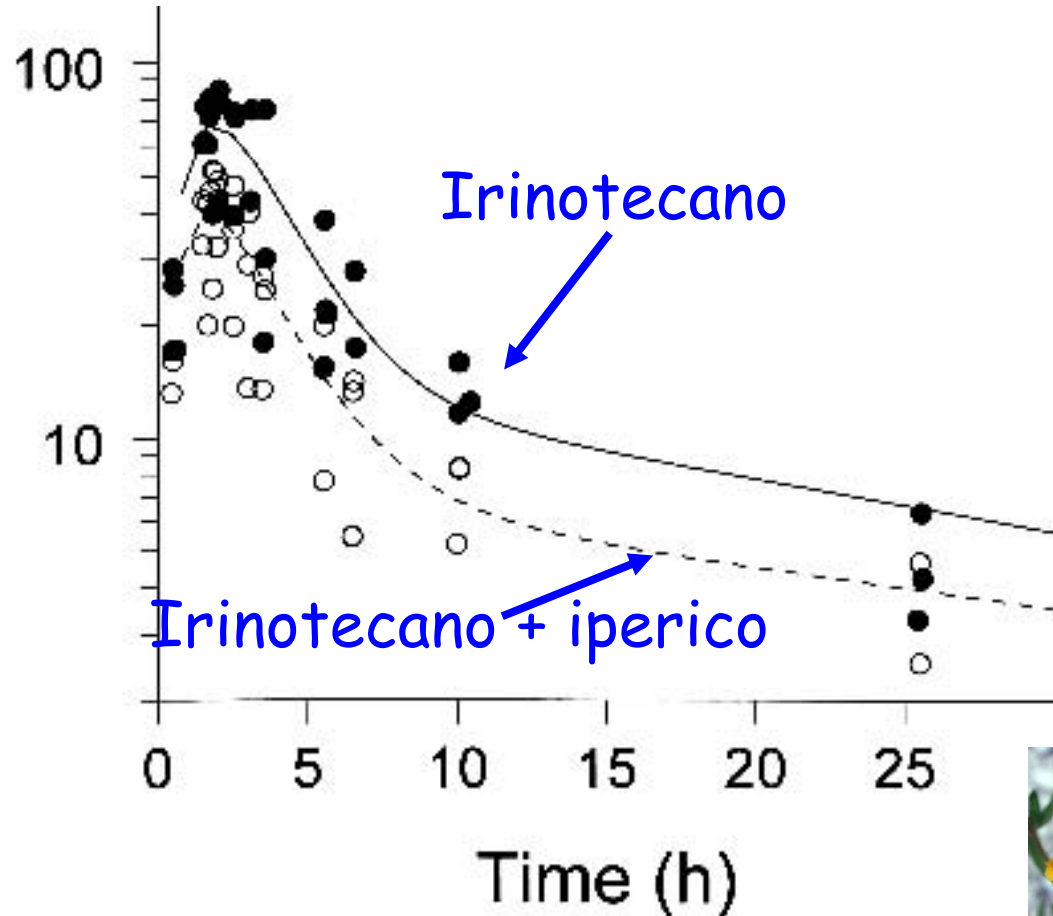
Consequently, the degree of myelosuppression was substantially worse in the absence of SJW. These findings indicate that patients on irinotecan treatment should refrain from taking SJW because plasma levels of SN-38 were dramatically reduced, which may have a deleterious impact on treatment outcome.

IRINOTECANO ed iperico

J Natl Cancer Inst. 2002 Aug 21;94(16):1247-9.

IRINOTECANO

SN-38 (ng/mL)



St John's wort and serotonin-reuptake inhibitors

Lanz et al reported a series of 5 cases of central serotonergic syndrome among elderly patients after combining serotonin reuptake inhibitors (4 patients on Sertraline, 1 on nefazodone) with St John's wort. In all cases the symptoms resolved upon discontinuation of the medication

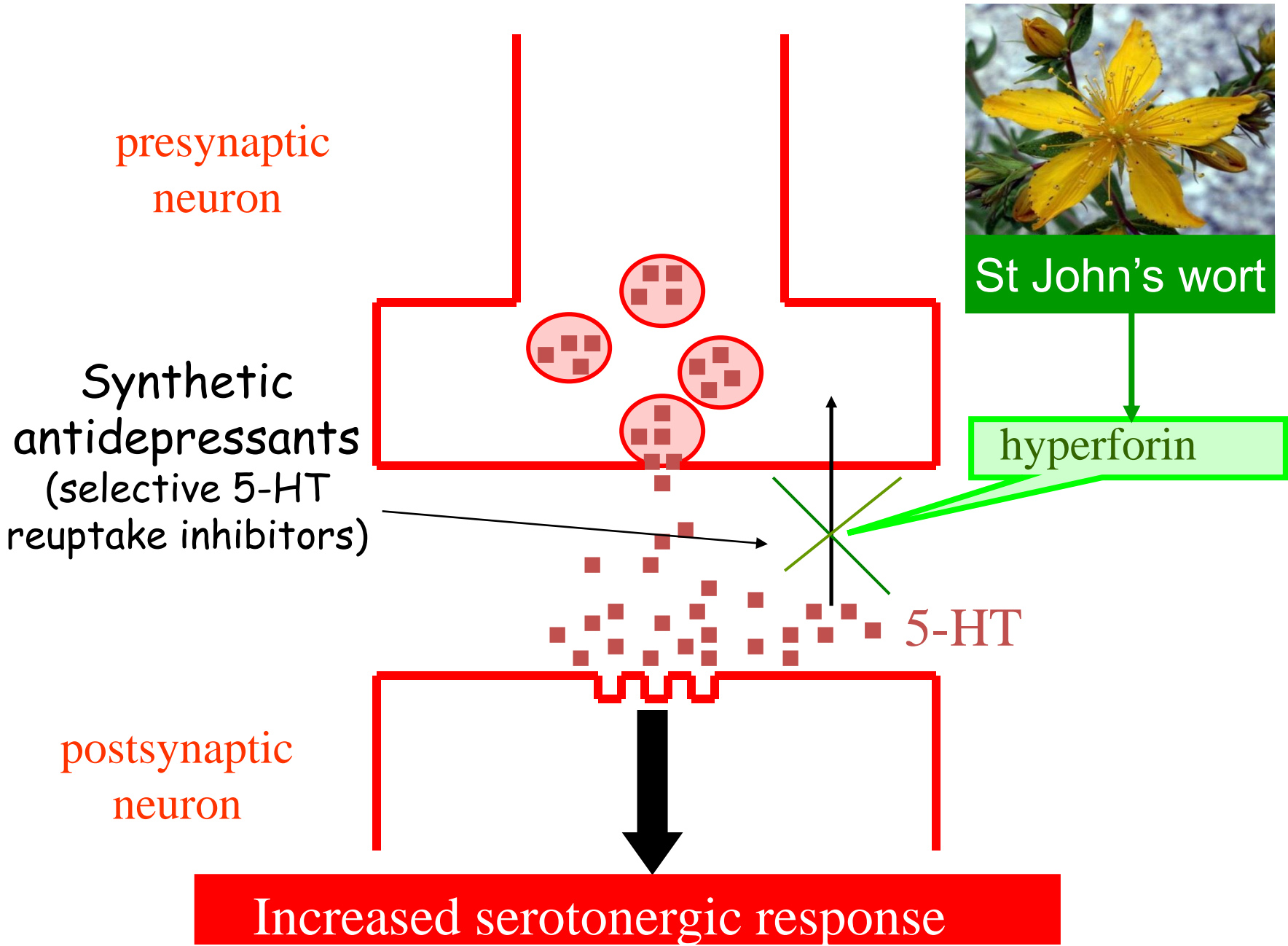
J Geriatr Psychiatry Neurol (1999) 12:7-10

Barbanel et al reported a case of mania in a 28 years-old man taking both St John's wort and sertraline

J Psychopharmacology (2001) 14:84-86

These interactions are likely due to additive Effects on serotonin re-uptake





Interazioni Iperico

L'iperico è la droga data dalle parti aeree e dalle sommità fiorite di *Hypericum perforatum* L. (Fam. Hypericaceae). Estratti di iperico sono ampiamente utilizzati nel trattamento delle depressioni lievi e/o moderate. L'iperico contiene numerosi composti con attività biologica documentata, incluso il naftodiantrone ipericina, una vasta gamma di flavonoidi ed il floriglucino iperforina, che inibisce la ricaptazione di diversi neurotrasmettitori cerebrali, tra cui la 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina). Le possibili interazioni con i farmaci convenzionali sono il rischio più importante associato all'assunzione di estratti di iperico. I preparati a base di iperico sono tra tutti i prodotti vegetali quelli maggiormente coinvolti in interazioni farmacologiche.

Numerose evidenze cliniche hanno dimostrato che l'iperico può causare interazioni sia farmacocinetiche che farmacodinamiche. Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'iperico induce sia la glicoproteina P che gli enzimi CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19, senza però alcun effetto su CYP1A2, CYP2D6 o CYP2C9. L'induzione degli enzimi CYP e della glicoproteina P sono causati dall'iperforina tramite l'attivazione del recettore nucleare Farnesoide X. Interazioni farmacodinamiche possono invece verificarsi quando l'iperico viene somministrato insieme a farmaci che aumentano il tono serotoninergico a livello centrale (per esempio inibitori della ricaptazione della 5-HT o ligandi dei recettori della 5-HT). È stato dimostrato che l'iperico è in grado di interagire con un certo numero di farmaci convenzionali principalmente attraverso i meccanismi farmacocinetici e/o farmacodinamici sopramenzionati; tali interazioni avvengono con immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, prednisone), ormoni (pillola anticoncezionale, tibolone), farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare (anticoagulanti warfarina e fenprocumone), farmaci inotropi positivi come la digossina, farmaci antilipidemici come simvastatina, rosuvastatina e atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio quali nifedipina e verapamil, bloccanti dei recettori β 1-adrenergici quali il talinololo, il farmaco anti-angina ivabradina, farmaci antiretrovirali (indinavir, nevirapina), farmaci antitumorali (irinotecano ed imatinib), farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (anestetici; farmaci ansiolitici quali alprazolam, midazolam, quazepam e buspirone; antidepressivi quali sertralina, nefazodone, paroxetina, venlafaxina e amitriptilina; farmaci antiepilettici come mefenitoina; farmaci utilizzati nelle tossicodipendenze, come metadone e bupropione; il miorilassante clorzossazone; l'antitussivo destrometorfano; farmaci antiulcera (omeprazolo); farmaci antidiarroici (loperamide); farmaci che agiscono sul sistema respiratorio (teofillina, fexofenadina); farmaci antifungini (voriconazolo) e farmaci antimicotici (eletriptan).

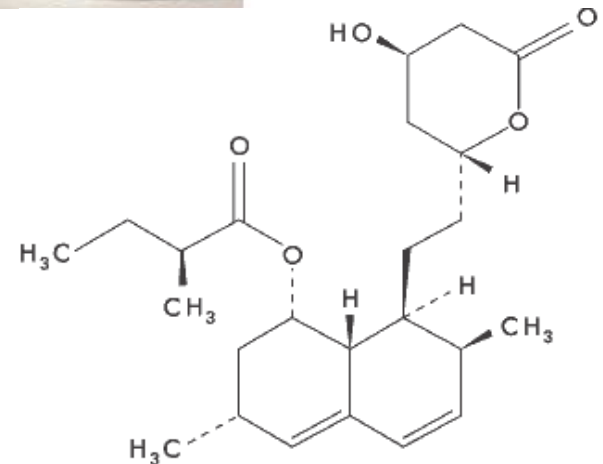
In sintesi, interazioni ben documentate e clinicamente rilevanti includono: (1) riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina associata in alcuni casi ad episodi di rigetto; (2) ridotta efficacia di contraccettivi orali, con conseguente gravidanze indesiderate; (3) riduzione della concentrazione plasmatica di farmaci antiretrovirali (ad esempio indinavir, nevirapina) ed antitumorali (ad esempio imatinib ed irinotecano).

interazioni riso rosso fermentato:statine

RED YEAST RICE



Red yeast rice is produced by fermentation of cooked rice using the fungus *Monascus purpureus*



Monacolin k = lovastatin

Active ingredients: monacolins

Use: hypercholesterolemia

Interazioni Riso rosso fermentato

Il riso rosso fermentato è il prodotto della fermentazione di riso cotto e lavato usando il fungo *Monascus purpureus* ed è storicamente usato per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue. È stato registrato un caso di una paziente in terapia con ciclosporina che ha sviluppato rabdomiolisi in seguito alla cosomministrazione con riso rosso fermentato (livello di evidenza: 2). Infine, è bene ricordare che tale preparato può causare miopatia anche quando viene somministrato da solo.

Rabdomiolisi da *Monascus purpureus*

www.farmacovigilanza.org

Transplantation 2002; 74: 1200-1201).

Una donna di 58 anni sofferente di ipertensione, iperlipidemia e obesità subì un trapianto renale. La paziente venne messa in terapia con **ciclosporina**, azatioprina, prednisone, enalapril, diltiazem a lunga durata d'azione e famotidina. I valori basali della creatinina risultarono pari a 150 $\mu\text{mol/L}$ (livelli normali 60-120 $\mu\text{mol/L}$). **La donna rifiutò la terapia con statine dopo che la dieta non era riuscita a ridurre i livelli lipidici. Senza informare il medico curante, la paziente iniziò ad assumere una preparazione fitoterapica contenente Riso Rosso Fermentato, beta-sitosterolo, *Salvia miltiorrhiza* ed aglio, nel tentativo di ridurre il colesterolo "in modo naturale".** La CPK, inizialmente pari a 1050 U/L (valori normali < 130 U/L), salì a 2600 U/L, senza che la paziente riferisse di avere dolori muscolari. Dopo una accurata anamnesi farmacologica, la donna ammise di avere assunto erbe medicinali nei precedenti 2 mesi e fu costretta a sospenderne l'uso. Il valore di CPK scese a 600 U/L in 2 settimane e le condizioni cliniche rimasero buone.

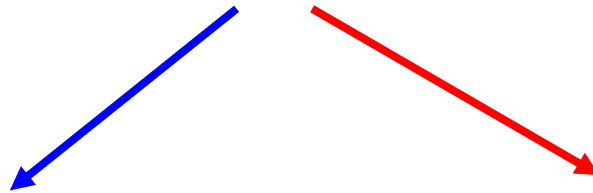
Commento

Il riso fermentato contiene monacolina K, che è identico alla lovastatina. E' noto che la lovastatina è associata a miopatia. E' noto anche che la ciclosporina interferisce con il metabolismo nel fegato di alcune statine attraverso l'isoforma 3A4 del citocromo P450, provocando così un aumento dei livelli di statina. Gli autori hanno ipotizzato che l'effetto avverso osservato in tale paziente sia stato causato da questa interazione.

Interazione rimedi vegetali warfarin

WARFARIN (anticoagulant drug)

- Warfarin owes its action to its ability to antagonize the cofactor function of vitamin K
- Warfarin is metabolized by hepatic cytochrome enzymes



- Vitamin K-containing herbs
- herbs containing cytochrome inducers



Decreased anticoagulant effect

- Anticoagulant herbs
- antiplatelet herbs
- herb containing cytochrome inhibitors



Increased anticoagulant effect

WARFARIN

anticoagulante

↑ EFFETTO

Droga vegetale

Boldo/fienogreco
Salvia miltiorrhiza
Artiglio del diavolo
Angelica sinensis
Aglione
Ginkgo biloba
Papaya ←
Mango
Zenzero (ginger) ←
Camomilla ←

- Droghe anticoagulanti/antipiastrinici
- Droghe contenenti inibitori degli enzimi del citocromo

↓ EFFETTO

Droga vegetale

Tè verde
Soia
Iperico
Ginseng americano
Commiphora molmol

- Droghe contenenti vitamina K
- Droghe che contengono induttori degli enzimi del citocromo

•INTERAZIONE FARMACOLOGICA TRA LO ZENZERO E L'ANTICOAGULANTE FENPROCUMONE

Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon.

Kruth et al Ann Pharmacother. 2004; 38:257-260.

Una donna bianca di 76 anni, in trattamento con l'anticoagulante fenprocumone (anticoagulante simile al warfarin), ha manifestato un aumento dell'INR

(indicativo di un aumento dell'effetto anticoagulante)

associato ad epistassi in seguito all'assunzione dello zenzero.

I valori di INR rientravano nella norma non appena veniva interrotta la somministrazione dello zenzero (*Zingiber officinale* Roscoe).

Gli Autori ritenevano probabile la relazione causa-effetto (ovvero l'associazione tra somministrazione di zenzero e comparsa dell'evento avverso).

Questo qui descritto è il primo caso riportato in letteratura relativo ad un'interazione farmacologica tra zenzero ed un anticoagulante

INTERAZIONE TRA WARFARIN E MIRTILLO AMERICANO

Warfarin and cranberry juice: an interaction?

Grant P. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13:25-6.

Un soggetto in terapia con l'anticoagulante warfarin ha manifestato

un aumento dell'INR in seguito all'assunzione (per due settimane) di succo di mirtillo americano (*Vaccinium macrocarpon* Aiton).

Da un punto di vista farmacologico, l'interazione è plausibile, in quanto il mirtillo americano contiene composti, come ad esempio i flavonoidi, in grado di inibire gli enzimi epatici del citocromo P450, responsabili del metabolismo del warfarin.

E' da ricordare che è stato recentemente riportato un caso di emorragia fatale associato alla somministrazione contemporanea di mirtillo americano e warfarin (Suvarna et al. *BMJ* 2003; 327:1454)

Interazioni Mirtillo rosso americano

È il nome comune della droga data dal frutto di *Vaccinium macrocarpon* Ait. (Fam. Ericaceae), largamente utilizzato per la prevenzione delle infezioni del tratto urinario, in genere sotto forma di estratto standardizzato, succo diluito o succo essiccato.

Sulla base **di più casi clinici pubblicati** (di cui due casi di interazione fatale) è stato segnalato un aumento del tempo di protrombina calcolato come INR ed emorragia, quando somministrato insieme alla warfarina.

Successivamente numerosi studi clinici controllati hanno consistentemente dimostrato che il succo di mirtillo, anche somministrato ad alte dosi, non causava variazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica della warfarina.

Inoltre, altri studi clinici hanno dimostrato la mancanza di interazione tra il succo di mirtillo rosso americano ed alcuni isoenzimi CYP, tra cui CYP2C9, CYP1A2 e CYP3A4 responsabili del metabolismo della warfarina.

INTERAZIONI GINKGO

Estratti ottenuti da foglie dell'albero di *Ginkgo biloba* L. (Fam. Ginkgoaceae) rappresentano un rimedio tradizionale per il trattamento di deficit cognitivi, demenza, *claudicatio intermittens* e tinnito. Risultati clinici sembrano suggerire un effetto minore o nullo di ginkgo sulle varie isoforme del CYP o sulla glicoproteina P. È noto che il ginkgo è in grado di inibire l'aggregazione piastrinica, che potrebbe teoricamente aumentare il rischio di sanguinamento se assunto in combinazione con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti. Tuttavia, dati clinici più recenti sembrano confutare tale teoria in quanto è stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di estratti a base di ginkgo con farmaci anticoagulanti non influenza l'aggregazione piastrinica nell'uomo. Studi clinici hanno anche dimostrato che il ginkgo non ha alcun effetto additivo sull'aggregazione piastrinica quando somministrato con l'aspirina, non modifica l'attività antiplastrinica di clopidogrel e cilostazolo e non ha alcun effetto sull'INR (rapporto internazionale normalizzato) e sull'aggregazione piastrinica in seguito in cosomministrazione con warfarina.

Case report: ginkgo aspirin
spontaneous hyphema associated with
ingestion of **Ginkgo biloba** extract.

N Engl J Med 1997;336:1108

Una segnalazione riguarda un uomo di 70 anni con *emorragia nella camera anteriore dell'occhio* verificatasi dopo il trattamento per 7 giorni con estratto di *Ginkgo biloba* alla dose di 40 mg per due volte al giorno. L'uomo, a causa di una coronaropatia, aveva subito un bypass chirurgico ed era trattato con **aspirina** (acido acetilsalicilico) alla dose di 325 mg al giorno. Sospeso il *Ginkgo biloba*, ma non l'**aspirina**, non si sono verificati altri episodi emorragici durante il successivo periodo di controllo di tre mesi. In questo caso la interazione tra *Ginkgo biloba* e aspirina è stata considerata la causa della emorragia oculare

INTERAZIONI AGLIO

Preparati a base di *Allium sativum* L. (Fam. Alliaceae)

sono ampiamente utilizzati nella moderna fitoterapia per il trattamento dell'ipercolesterolemia e per la normalizzazione della pressione sanguigna.

Due preparazioni a base di aglio, ovvero olio e polvere di aglio, sono state valutate per la loro capacità di modulare gli enzimi epatici del CYP. I risultati degli studi clinici suggeriscono che l'olio di aglio può inibire selettivamente il CYP2E1, ma non le altre isoforme (tra cui CYP1A2, CYP3A4 o CYP2D6) e che la polvere d'aglio non ha alcun effetto su CYP3A4. È stato inoltre dimostrato che un trattamento con estratto di aglio invecchiato per 21 giorni induce l'espressione intestinale di glicoproteina P, senza che siano riscontrate alterazioni nell'espressione di CYP3A4.

Le interazioni storicamente più importanti riguardano quelle relative alla possibile interazione con l'anticoagulante warfarina, tuttavia dati clinici recenti più affidabili non hanno confermato tale interazione.

The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir.

Clin Infect Dis. 2002 15;34:234-8

Herbal therapies are widely used, but there are few data on their interactions with conventional medications. This study evaluated the effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. **Ten healthy volunteers** received 10 doses of saquinavir (Fortovase) at a dosage of 1200 mg 3 times daily with meals for 4 days on study days 1-4, 22-25, and 36-39, and they received a total of 41 doses of garlic caplets taken 2 times daily on study days 5-25. Blood samples were obtained on study days 4, 25, and 39 for determination of saquinavir plasma pharmacokinetic parameters. **In the presence of garlic, the mean saquinavir area under the curve (AUC) during the 8-h dosing interval decreased by 51%**, trough levels at 8 h after dosing decreased by 49%, and the **mean maximum concentrations (C_{max}) decreased by 54%**. After the 10-day washout period, the AUC, trough, and C_{max} values returned to 60%-70% of their values at baseline. Patients should use caution when combining garlic supplements with saquinavir when it is used as a sole protease inhibitor.

Conclusioni

Le interazioni tra preparazioni a base di piante medicinali e farmaci convenzionali possono portare ad eventi avversi

Le interazioni farmacologiche possono essere di tipo farmacocinetico o farmacodinamico

La principale fonte di informazione è data dalla pubblicazione dei "casi clinici". La causalità è difficile da stabilire. Gli studi clinici Forniscono importanti dati sulla farmacocinetica

L'iperico è la pianta medicinale a maggior rischio di
Interazione farmacologica

I pazienti che assumono immunosoppressori, anticoagulanti e farmaci anti-AIDS sono particolarmente a rischio