

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 IL FARMACO E IL SUO SVILUPPO

L'obbiettivo della ricerca farmacologica è quello da sempre di trovare farmaci in grado di curare le malattie o di lenire le sofferenze che da essa derivano, tale ricerca negli anni si è evoluta in maniera straordinaria sia nell'ambito delle conoscenze medico-scientifiche che negli strumenti di indagine sempre più potenti e sofisticati.

Prima della immissione in commercio, tutti i farmaci vengono sottoposti dalle industrie farmaceutiche ad estese indagini farmacologiche pre-cliniche e cliniche. In tal modo si cerca di apprendere quanto più possibile sulle proprietà importanti nella pratica clinica e nell'insorgenza di effetti collaterali.

Comunque la ricerca farmacologica ha sempre lo stesso punto di partenza: la scoperta di un nuovo composto dotato di una certa "attività farmacologica".

Gli studi pre-clinici hanno lo scopo di determinare le caratteristiche farmacologiche delle molecole, tramite l'utilizzo di studi in vivo ed in vitro. Nello stesso tempo vengono condotti studi di farmacocinetica, di farmacodinamica e di tossicologia.

Terminata la sperimentazione clinica si richiede l'autorizzazione al Ministero della Salute e, se è un farmaco mai usato sull'uomo, anche il parere dell'Istituto Superiore di Sanità. Ottenuto il via

libera si passa alla sperimentazione sul malato cioè la fase clinica vera e propria. Tale fase viene condotta su un numero ristretto di centri, ospedali con il consenso dei comitati etici indipendenti, organismi nominati dalle strutture sanitarie, che dovranno approvare la loro esecuzione e i singoli protocolli sperimentali.

Gli studi clinici sono suddivisi in quattro fasi principali, finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità del nuovo prodotto e l'esistenza di un rapporto rischio-beneficio favorevole. Gli studi clinici hanno l'obiettivo di ricercare la dose massima di farmaco tollerata nell'uomo somministrandolo a volontari sani in quantità crescenti fino a stabilire il dosaggio massimo tollerabile.

I trials clinici pre-marketing raramente identificano o definiscono la frequenza di tutte le reazioni avverse serie ed eventuali reazioni rare, che si manifestano solo quando il farmaco viene impiegato sulla popolazione generale che differisce per caratteristiche demografiche e mediche dai soggetti sui quali viene effettuata la sperimentazione clinica.

1.2 LA FARMACOVIGILANZA

Nella fase finale della scoperta di un farmaco entra in azione la Farmacovigilanza, infatti anche quando il farmaco raggiunge gli scaffali delle farmacie la sua avventura non è finita.

Questa disciplina nasce dall'esigenza di ampliare il raggio di controllo dell'efficacia di un farmaco, del resto le precedenti fasi

venigono eseguite su gruppi selezionati di soggetti, dal momento in cui il farmaco in commercio raggiunge la popolazione generale potrebbero manifestarsi alcuni effetti indesiderati non ancora riscontrati.

Dunque la farmacovigilanza è la fase di monitoraggio che si fonda sull'assunto che nessun farmaco può essere considerato completamente sicuro ma risulta tale solo quando il rischio di comparsa di effetti indesiderati è accettabile. Il termine fu proposto per la prima volta negli anni '70 da un gruppo di farmacologi e tossicologi francesi che promuovevano la loro attività e negli anni fu accettata e riconosciuta da tutti. Le metodiche di farmacovigilanza sono improntate all'ottenimento di dati analizzabili sia a livello statistico che descrittivo delle cosiddette reazioni avverse da farmaci, il cui riconoscimento e loro definizione è l'ambito applicativo della suddetta disciplina.

Si parla spesso di eventi avversi da farmaci e di reazioni avverse da farmaci e spesso erroneamente si tende a dare lo stesso significato. Allo scopo di uniformare il significato fra i paesi, l'OMS ha fornito le seguenti definizioni:

EFFETTO COLLATERALE: Qualsiasi effetto non intenzionale di un farmaco che insorga alle dosi normalmente impiegate nell'uomo e che sia connesso alle proprietà del farmaco.

EVENTO AVVERSO: Qualsiasi fenomeno clinico spiacevole che si presenta durante un trattamento con un farmaco, ma che non

abbia necessariamente un rapporto di causalità (o di relazione) con il trattamento stesso.

REAZIONE AVVERSA: Risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia della malattia o a seguito di modificazioni della fisiologia. Nella definizione vengono comprese tutte le dosi di farmaco prescrittibili clinicamente, ma viene esclusa l'overdose accidentale o deliberata.

REAZIONE AVVERSA INASPETTATA: Reazione avversa la cui natura e severità non è riportata nel foglietto illustrativo o nella autorizzazione alla commercializzazione del farmaco o che sia inattesa rispetto alle caratteristiche del farmaco stesso. Questa sottoclassificazione viene inclusa per facilitare la comprensione del tipo di reazione avversa. È questa la reazione più importante da comunicare ai centri di farmacovigilanza.

REAZIONE AVVERSA o EVENTO AVVERSO SERIO: Qualsiasi evento medico spiacevole che, per qualsiasi dose:

- metta in pericolo la vita del paziente
- richieda l'ospedalizzazione del paziente o prolunghi una ospedalizzazione già avvenuta
- determini una persistente o significativa disabilità o incapacità
- provochi la morte.

Dunque la farmacovigilanza è incessante conoscenza nel campo della terapia, è lo strumento di verifica della sicurezza dei

trattamenti e dei rischi a cui sono esposti i pazienti nonché la revisione critica della funzione prescrittiva del medico e nello stesso tempo la ricerca della strategia per ridurre al minimo i rischi. La sperimentazione clinica fornisce un buon livello di garanzia per quanto riguarda efficacia e sicurezza, ma purtroppo vi sono stati vari casi di ritiro di farmaci dopo commercializzazione. In Francia, Germania e Gran Bretagna tra il 1961 e il 1993 sono stati ritirati 126 farmaci molti dei quali per gravi reazioni avverse. Del resto l'ambito sperimentale per sua stessa definizione non può fornire esatta riproduzione delle condizioni reali.

La Farmacovigilanza ha i seguenti obiettivi:

1. riconoscere, il più rapidamente nuove reazioni avverse del farmaco;
2. migliorare le informazioni su quelle sospette o quelle già note;
3. valutare il vantaggio di un farmaco rispetto ad altri;
4. comunicare tali informazioni per migliorare la pratica terapeutica.

Quindi il principale problema è riconoscere il nesso di causalità tra somministrazione del nuovo farmaco e la reazione avversa osservata per fornire al più presto un segnale d'allarme.

Nella storia della farmacovigilanza vi sono esempi in cui un solo caso ha generato il segnale di allarme, come per il caso di focomelia da talidomide, un antiemetico usato per curare la nausea in gravidanza.

Nel 1968 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dato vita ad un programma di monitoraggio con la partecipazione di 60 Nazioni, l'Italia ne fa parte dal 1975 [1-11].

1.3 LA SEGNALAZIONE

La fonte di dati per gli studi di farmacovigilanza è la scheda di segnalazione di Reazione Avversa, che deve essere compilata e spedita dal medico che ravvisa o sospetta una reazione avversa. Solo con un numero adeguato di segnalazioni sarà possibile cogliere un segnale d'allarme tempestivo.

La segnalazione va inviata al Responsabile del Servizio Farmaceutico della ASP. Il responsabile del servizio di Farmacovigilanza per la ASP, sovrintende la parte di controllo della segnalazione, per eventuali errori, e di contatto con il Ministero della Salute. L'informatizzazione del Servizio per le segnalazioni di reazione avversa ha reso il sistema semplice e rapido: può sorvegliare tutti i farmaci e coinvolgere tutti i pazienti.

La segnalazione non è certo l'unica metodologia di sorveglianza delle reazioni avverse ma è sicuramente la più proponibile per il costo minimo e perché può essere applicata sempre e in tutto il territorio, con minimo impegno da parte del medico. Il sistema tuttavia soffre del limite di determinare una sottostima delle reazioni, principalmente a causa della sottosegnalazione.

I sanitari possono inoltre effettuare una selezione inconsapevole delle reazioni che segnalano, influenzati dalla cronaca del momento o dalla mancanza di conoscenza dello spettro di attività del farmaco, come può capitare proprio per i farmaci immessi di recente sul mercato.

La sottosegnalazione figura come un secondo grande ostacolo allo sviluppo di un efficiente servizio di farmacovigilanza nazionale che, per raggiungere i propri obiettivi, deve riuscire a garantire innanzitutto un numero congruo di report.

Per far scaturire un segnale d'allarme è necessario che si concentrino più segnalazioni che descrivano una stessa reazione avversa per un dato farmaco. Le segnalazioni devono anche essere di buona qualità, cioè con alto contenuto di informazioni.

Nel 2000 al Ministero della Sanità sono pervenute circa 4700 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci, con un tasso di segnalazione di 82,45 schede per milione di abitanti, che ci colloca agli ultimi posti in Europa, lontano dall'obiettivo di 300 segnalazioni per milione di abitanti rappresentante il gold standard per un efficiente servizio di farmacovigilanza .

Recentemente la situazione sta migliorando con nuovi provvedimenti presi da parte del Ministero per potenziare il servizio di farmacovigilanza, sia in termini di personale che di visibilità, con interessanti iniziative, quali la revisione del Bollettino di Informazione sui farmaci e l'istituzione di un osservatorio

permanente sui farmaci consultabile attraverso internet previa registrazione [12-14].

1.4 LA FITOTERAPIA

Le erbe medicinali, da lungo tempo popolari in molte parti del mondo, vanno sempre più diffondendosi nel mondo occidentale e rappresentano un grande mercato commerciale con una crescita stimata del 25% annuo.

Negli Stati Uniti nel 1997 le vendite di erbe medicinali sono aumentate di circa il 59%. Il 70% dei pazienti americani non rivela ai propri medici che usa erbe medicinali.

Alcune fonti di informazione hanno stimato che l'uso di erbe medicinali nella Comunità Europea avrebbe comportato una spesa di 1,45 miliardi di sterline inglesi nel 1991 e di 2,4 miliardi di dollari nel 1992 , mentre tale spesa nel 1996, per la sola Gran Bretagna, si aggirerebbe intorno a 38 milioni di sterline , rappresentando circa la metà dell'intero mercato inglese di medicine complementari.

Secondo quanto riportato dall' Istituto Nazionale di Statistica, negli ultimi anni le terapie non convenzionali hanno raggiunto un' importante diffusione. Nel 2005 circa sette milioni 900 mila persone (il 13,6% della popolazione residente) hanno dichiarato di aver utilizzato metodi di cura non convenzionali nei tre anni precedenti l'intervista (anno 2005). Tra i vari tipi di terapie non

convenzionali la più diffusa è l'omeopatia, utilizzata dal 7,0% della popolazione; seguono i trattamenti manuali come osteopatia e chiropratica scelti dal 6,4% delle persone; la fitoterapia e l'agopuntura utilizzati rispettivamente dal 3,7% e dall' 1,8% della popolazione e, infine, altri tipi di terapie non convenzionali (0,4%).

Dai dati Istat inoltre emerge che la propensione a far uso dei metodi di cura non convenzionali aumenta con l'elevarsi del titolo di studio: il 18,7% di chi è in possesso di una laurea o di un diploma ha fatto ricorso ad almeno un tipo di terapia non convenzionale, contro il 13,5% di coloro che hanno la licenza media e il 9,2% di chi ha conseguito al massimo la licenza elementare.

Le differenze rispetto al livello di istruzione sono più accentuate nel caso del ricorso all'omeopatia ed ai trattamenti manuali.

Sono più le donne (circa 4milioni e 700mila, pari al 15,8%) che gli uomini (3milioni 162mila, pari all'11,2%) a usare i rimedi non convenzionali; in particolare di età compresa tra i 35 e i 44 anni [15-16].

Una delle ragioni della popolarità della fitoterapia è la convinzione che le preparazioni erboristiche sono naturali e quindi "sicure". Questo assunto è falso, poichè le erbe medicinali possono produrre reazioni avverse, alcune delle quali possono essere gravi o addirittura fatali .

In una indagine della Unità di Tossicologia Medica del Guy's Hospital, riguardante il periodo 1991-1995, a seguito di assunzione

di rimedi tradizionali di provenienza dall'India si sono verificati 9 casi di tossicità da metalli pesanti e, a seguito di erbe medicinali provenienti dalla Cina, 21 casi di epatotossicità con 2 morti. Inoltre, dal 1996, quando in Inghilterra il sistema della segnalazione spontanea delle reazioni avverse (yellow card) è stato esteso anche alle erbe medicinali, sono stati riferiti due casi di insufficienza renale grave da assunzione di Aristolochia. Una recente monografia, comparsa su Lancet, condotta esaminando tutta la letteratura dal 1966 al 1999 conferma che le erbe medicinali non sono prive di tossicità.

Le reazioni avverse da erbe medicinali possono essere dovute:

- all'effetto di uno dei costituenti del rimedio erboristico,
- alla contaminazione o sostituzione con erbe note per la loro tossicità (es. Aristolochia),
- alla presenza di metalli pesanti,
- all'inserimento nel prodotto erboristico di un farmaco (es. corticosteroidi),
- all'interazione fra un fitoterapico ed un farmaco di sintesi, conseguente ad associazione.

I prodotti erboristici non vengono sottoposti ad indagini scientifiche con lo stesso rigore richiesto per i farmaci convenzionali e non sono soggetti ai processi di approvazione del FDA (Food and Drug Administration) o di altre organizzazioni sanitarie nazionali. Inoltre, a differenza dei farmaci convenzionali, i fitoterapici non hanno una

regolamentazione che codifichi ed accerti la loro purezza, potenza e sicurezza. Così i prodotti erboristici possono anche essere privi di ingredienti farmacologicamente attivi o possono essere tossici per la presenza di ingredienti non standardizzati. Possono essere presenti impurità (es. metalli pesanti, allergeni, pollini e spore) e può esistere una grande variabilità di contenuto del principio attivo fra le stesse preparazioni commercializzate da diversi produttori o fra le confezioni dello stesso produttore.

Si afferma che le erbe medicinali possono curare numerosi malanni, dal diabete all'obesità, ma queste affermazioni quasi mai sono sostenute da trials clinici controllati. La convinzione che le preparazioni erboristiche sono naturali e quindi "sicure" ha grosse implicazioni in termini di farmacovigilanza. Infatti, poichè chi assume un fitofarmaco lo ritiene "sicuro", se sviluppa una reazione avversa difficilmente l'assocerà all'erba medicinale.

Recentemente, Barnes e coll. hanno intervistato 515 utilizzatori di erbe medicinali e farmaci da banco in Inghilterra, circa il loro comportamento in caso di insorgenza di una ADR grave. Il 30,3% consulterebbe il medico curante indipendentemente dal fatto che essa sia causata dal rimedio erboristico o dal farmaco da banco, mentre il 42,9% non consulterebbe in nessun caso il medico curante. Il 26% consulterebbe il medico curante per una ADR grave da farmaco da banco, mentre solo lo 0,8% lo consulterebbe per una da prodotto erboristico. La UK Medicines Control Agency's

(MCA) ed il Committee on Safety of Medicines (CSM) già da alcuni anni richiede con la Yellow Card che vengano riportate le sospette ADR da erbe medicinali sia provviste che sprovviste di licenza.

La segnalazione da parte dei medici è tuttavia limitata, forse a causa del fatto che ancora oggi molti medici inglesi ignorano questa richiesta. Nell'aprile 1997 la MCA ha esteso la Yellow Card includendo gli ospedali ed in alcune regioni dell'Inghilterra anche le farmacie, che potrebbero avere un ruolo importante nei settori (medicinali da banco e erbe medicinali) in cui è difficile che il medico venga consultato circa le ADR.

Un'ulteriore complicazione, per la farmacovigilanza in fitoterapia, deriva dal fatto che la maggior parte dei presidi erboristici sono oggetto di autoprescrizione, con la conseguenza che la maggior parte di coloro che usano queste terapie è riluttante a riferirne l'uso al proprio medico curante. In uno studio sulle medicine non convenzionali, coinvolgente 1539 adulti negli Stati Uniti, Eisenberg e coll. hanno affermato che del 34% degli intervistati, che nell'anno precedente avevano fatto ricorso almeno una volta ad una terapia non convenzionale, ben il 72% non aveva informato il proprio medico curante di ciò [17-22].

Infine, la classe medica italiana, così come quella di altri paesi, sembra essere non adeguatamente preparata ad affrontare le questioni che possono sorgere dal consumo di fitoterapici, sia che si tratti di informazioni sul reale effetto terapeutico che di domande

sulla possibilità di interazioni con farmaci eventualmente assunti e che possono portare a reazioni avverse[23-25].

Alla luce di quanto detto sopra, è stata istituita sul sito di farmacovigilanza della Società Italiana di Farmacologia una sezione dedicata interamente alla Fitoterapia ed in particolare alla Fitovigilanza, questa sezione si propone:

- di informare il personale sanitario sugli effetti tossici delle piante medicinali e delle possibili interazioni con farmaci di sintesi, riferendo quanto riportato in letteratura
- di stimolare, in tal modo, la segnalazione delle sospette reazioni avverse.

A questo fine questa sezione:

- descrive le ADR riportate in letteratura per i fitoterapici maggiormente utilizzati
- riporta un elenco bibliografico dei lavori presenti in letteratura (MEDLINE) riguardanti le erbe medicinali.

Infine si invitano i medici a rivolgere sempre ai propri pazienti le seguenti domande:

- Sta lei assumendo un prodotto erboristico, un supplemento dietetico o un qualsiasi altro rimedio "naturale"?
- Se sì, sta assumendo medicine prescritte o meno da me o da un altro medico per qualche malattia?
- Ha usato altre volte prodotti erboristici e per quali patologie?
- È per caso allergico a qualche pianta o prodotto di essa?

- È gestante o allatta?

1.5 LA FITOVIGILANZA

Tutte le problematiche che abbiamo sottolineato precedentemente insieme alle numerose segnalazioni di eventi avversi correlati con l'uso di erbe medicinali, provenienti dai centri nazionali di farmacovigilanza che partecipano al programma di controllo delle segnalazioni di eventi avversi da farmaci hanno ispirato le recenti "Linee-guida sul monitoraggio della sicurezza per i sistemi di farmacovigilanza delle erbe medicinali" emanate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Obiettivo delle linee-guida è affiancare al problema della valutazione del profilo di sicurezza dei farmaci anche quello che riguarda il profilo di sicurezza dei prodotti a base di erbe medicinali. Riportiamo di seguito un estratto delle linee-guida dell'OMS sui sistemi di fitovigilanza.

1. Obiettivi

Le linee-guida pongono l'accento sul sistema di segnalazione e sull'analisi delle cause delle reazioni avverse segnalate. In particolare vengono individuati alcuni obiettivi.

- Sostegno ai singoli stati membri, nel contesto del programma di Monitoraggio Internazionale del Farmaco dell'OMS, nel rafforzare l'attività di farmacovigilanza allo scopo di migliorare la sicurezza delle erbe medicinali;

- Rappresentare una guida tecnica in modo tale da fornire i principi generali per una efficace attività di farmacovigilanza nei confronti delle erbe medicinali e, dove essi non esistono, facilitare l'istituzione di centri di farmacovigilanza;
- Fornire le definizioni standard dei termini concernenti la farmacovigilanza ed il controllo di sicurezza delle erbe medicinali;
- Promuovere e rinforzare lo scambio di informazioni sulla farmacovigilanza ed il controllo della sicurezza delle erbe medicinali a livello internazionale;
- Promuovere un uso appropriato delle erbe medicinali.

2. Regolazione

La legislazione sulle erbe medicinali varia da paese a paese. Alcuni paesi hanno adottato una categorizzazione o suddivisione degli stessi preparati in composti di non-prescrizione o di prescrizione.

Quasi tutti i nuovi farmaci sono introdotti sul mercato come farmaci di prescrizione, cioè dispensabili dietro presentazione di ricetta medica. Nel periodo successivo alla commercializzazione viene in genere raccolto e valutato un volume significativo di dati sulla sicurezza provenienti anche da segnalazioni spontanee di eventuali reazioni avverse. Dopo qualche tempo essi possono anche essere riclassificati come farmaci per i quali non è necessaria la prescrizione, diventando così prodotti da autoprescrizione (prodotti da banco). Nella gran parte dei paesi europei i prodotti a base di erbe medicinali rientrano direttamente in una categoria di non-

prescrizione e quindi sono da considerarsi prodotti da automedicazione.

3. Controllo di qualità

Le buone pratiche di manifattura ed etichettatura sono misure essenziali per poter garantire la sicurezza e l'efficacia delle erbe medicinali. Una regolazione permissiva e controlli di qualità non efficienti possono essere responsabili di un'alta incidenza di reazioni avverse attribuibili a qualità scadente del prodotto, in particolare derivante da possibili adulterazioni e/o da contaminazioni con sostanze o residui potenzialmente tossici.

4. Farmacopee nazionali/regionali

Le informazioni sulle erbe medicinali sono raccolte nelle Farmacopee Nazionali. Esse definiscono le specifiche qualità e gli standard da rispettare per i materiali erbacei e per alcune preparazioni a base di erbe, quali gli oli essenziali e le polveri. L'utilizzo e l'inclusione dei materiali erbacei nelle varie farmacopee dipendono dalla disponibilità locale di questi prodotti (piante endemiche).

Insieme ad un corretto uso delle erbe medicinali, non deve essere trascurato un adeguato monitoraggio della sicurezza delle erbe medicinali. La fonte più importante di informazioni sulle reazioni avverse ai farmaci sono gli studi clinici e le segnalazioni spontanee sottoforma di case report, cioè una comunicazione volontaria e non sollecitata su un prodotto medicinale presente in commercio.

In molti paesi, gli erboristi e altre figure che dispensano erbe medicinali, non sono coinvolte in un sistema di farmacovigilanza e quindi non sono obbligate a segnalare le reazioni avverse. Sarebbe opportuno favorire il loro coinvolgimento.

REPORTS DA OPERATORI SANITARI

I sistemi di farmacovigilanza raccolgono segnalazioni volontarie degli operatori sanitari (solo in alcuni paesi i medici hanno l'obbligo di segnalare). Le segnalazioni più complete sono quelle che provengono dal medico generico o dallo specialista. Essi hanno un rapporto diretto col paziente/consumatore, e sono a conoscenza della storia medica. Tuttavia, figure importanti sono anche i farmacisti e gli infermieri.

REPORTS DA CONSUMATORI

Il coinvolgimento dei consumatori riguardo la segnalazione di reazioni avverse dovrebbe essere valutato in modo positivo. Nel caso di prodotti di non prescrizione come le erbe medicinali spesso i consumatori possono rappresentare la sola fonte di informazioni. Purtroppo solo in alcuni paesi le autorità regolatrici contemplano questo coinvolgimento.

INDUSTRIE

Le industrie erboristiche possono rappresentare una fonte importante di informazione riguardo le reazioni avverse associate ai prodotti erboristici. In alcuni paesi (anche in Italia) è previsto il reporting da parte dell'Industria.

Anche se i consumatori possono segnalare direttamente alle aziende o ai loro rappresentanti, questo non sempre avviene soprattutto per timore di un coinvolgimento in azioni legali.

REPORT DA ALTRE FONTI

I problemi connessi con l'utilizzo di erbe medicinali potrebbero essere segnalati come casi di tossicità ai seguenti centri.

- Centro Veleni Nazionale. Nelle nazioni in cui non si hanno adeguate risorse e dove non è presente alcun centro di farmacovigilanza, un centro dei veleni potrebbe svolgere un ruolo centrale come centro di farmacovigilanza nel controllo di sicurezza delle erbe medicinali.
- Centro Informazioni sul Farmaco può anche essere un primo punto di contatto e può fornire delle informazioni cliniche. I centri nazionali di farmacovigilanza dovrebbero avere un contatto con tali centri.
- Organizzazione dei Consumatori riceve i reclami riguardo a qualunque tipo di prodotto sul mercato e può ottenere le informazioni relative alle erbe medicinali.
- I Trials clinici nonostante limiti riconosciuti (popolazione selezionata, numero di pazienti, periodo di osservazione limitato, etc.,) possono rappresentare una importante fonte di informazioni. Per ottenere un adeguato controllo di sicurezza sulle erbe medicinali sarebbe opportuno suddividere i prodotti erboristici in differenti categorie.

Una possibile suddivisione potrebbe essere la seguente:

- Prodotti a base di erbe medicinali autorizzati alla commercializzazione:
 - erbe medicinali da prescrizione;
 - erbe medicinali da banco (prodotti di non prescrizione);
- Prodotti a base di erbe medicinali in fase di registrazione (fase di autorizzazione alla commercializzazione).

Le raccomandazioni su come registrare gli eventi avversi che accadono durante le prove cliniche dovrebbero seguire le linee-guida nazionali di Good Clinical Practice (GCP) valide per gli studi sui farmaci [26-31].

Nell'ambito del progetto nazionale sulle "Terapie non Convenzionali" coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità è stato attivato uno studio pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti a base di erbe officinali [32-33]. Le segnalazioni saranno effettuate, tramite una scheda messa a punto appositamente per lo studio, da chiunque osservi una reazione avversa da tali prodotti e inviate via fax al Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell' Istituto Superiore di Sanità.

La scheda è scaricabile dal sito www.epicentro.iss.it. Le reazioni avverse verranno, quindi, valutate da un gruppo di esperti, composto da farmacologi, fitoterapeuti e farmacoepidemiologi del Dipartimento di Farmacologia delle Sostanze Naturali e Fisiologia Generale dell'Università "La Sapienza" di Roma, del Servizio di Fitoterapia dell'Ospedale

S. Giuseppe della ASP 11 di Empoli, del COE (Centro Orientamento Educativo) di Barzio, del Reparto di Farmacoepidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma e dell'Ufficio di Farmacovigilanza del Ministero della Salute.

1.6 INTERAZIONI TRA FARMACI E FITOTERAPICI

Tutti i prodotti che contengono piante o loro derivati possono presentare una loro specifica attività farmaco-tossicologica e interagire con farmaci di sintesi potenziandone o riducendone gli effetti previsti. Numerose sono le segnalazioni riportate in letteratura scientifica in questo senso.

Le interazioni con i farmaci possono essere interazioni farmacodinamiche, quando fitoterapico e farmaco si influenzano a livello del sito d'azione, queste influenzano soprattutto la risposta al farmaco, un esempio potrebbe essere l'antagonismo tra *Liquirizia* ed ipotensivi, o il sinergismo tra *Ginkgo Biloba* ed antiaggreganti. Nella Tabella seguente riportiamo alcuni esempi noti:

Droghe vegetali	Classi di Farmaci	Potenziale risultato
Droghe contenenti cumarine (meliloto, fieno greco, Asperula odorata, Salvia miltiorrhiza, ecc..)	Anticoagulanti/antiaggreganti piastrinici	Aumento dell'effetto del farmaco
Droghe ad azione antiaggregante (ginkgo, aglio, zenzero, tanaceto, angelica cinese, ecc...)	Anti-infiammatori non steroidei	Aumento dell'effetto antiaggregante

Droghe contenenti amine simpaticomimetiche (arancio amaro, efedra, ecc..)	Farmaci anti-ipertensivi	Riduzione dell'effetto del farmaco
Droghe ad azione tonica (guaranà, ginseng, eleuterococco, ecc..) o ad azione neurosedativa (valeriana, kava, ecc..) o ad azione antidepressiva (iperico)	Farmaci stimolanti/deprimenti del SNC	Modificazione dell'effetto del farmaco
<i>Fucus</i>	Ormoni tiroidei	Potenziamento dell'effetto del farmaco

Le interazioni potrebbero essere di tipo farmacocinetico, quando fitoterapico e farmaco si influenzano a livello dell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione nell'organismo, un esempio potrebbe essere considerato il fenomeno di induzione enzimatica dovuto all'associazione tra *Iperico* e *Ciclosporina*, o l'inibizione enzimatica dovuta all'associazione di calcioantagonisti e succo di *Pompelmo*.

Le interazioni farmacocinetiche tra droghe vegetali e farmaci nella fase di assorbimento possono portare alla :

- Formazione di complessi insolubili o adsorbimento del farmaco su sostanze vegetali non assorbibili;
- Modificazione del pH gastrico;
- Modificazione della motilità gastrointestinale;
- Modulazione della glicoproteina P (P-gp) intestinale.

La P-glicoproteina in particolare è presente in diversi tessuti come intestino, fegato, rene, pancreas, barriera ematoencefalica, plesso coroidale e limita l'assorbimento orale e la penetrazione nel cervello, facilita l'escrezione renale e biliare dei suoi substrati.

Nella Tabella seguente sono riportate le interazioni osservate tra sostanze vegetali e substrati noti della P-glicoproteina:

Sostanza vegetale	Substrato della P-gp	Effetto
Biancospino	Digossina	Riduzione, non significativa, dei livelli ematici e dell'assorbimento del farmaco
Aglio	Saquinavir	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
Succo di pompelmo	Ciclosporina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Succo di pompelmo	Diltiazem	Aumento, non significativo, dei livelli ematici del farmaco
Succo di pompelmo	Fexofenadina	Aumento dei livelli ematici e riduzione della clearance del farmaco
Succo di pompelmo	Nicardipina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Succo di pompelmo	Terfenadina	Aumento dei livelli ematici del farmaco, aumento dell'intervallo QT
Succo di pompelmo	Saquinavir	Via orale: aumento dei livelli ematici del farmaco; i.v.: nessuna variazione dei livelli ematici
Succo di pompelmo	Verapamil	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Cardo mariano	Indinavir	Riduzione, non significativa, dei livelli ematici del farmaco
Piperina	Fenitoina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Piperina	Rifampina	Aumento dei livelli ematici del farmaco
Iperico	Ciclosporina	Aumento della clearance e riduzione dei livelli ematici del farmaco
Iperico	Ciclosporina	Riduzione dei livelli ematici del farmaco

Iperico	Digossina	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
Iperico	Fexofenadina	Riduzione dei livelli ematici e aumento della clearance del farmaco
Iperico	Indinavir	Riduzione dei livelli ematici del farmaco
Iperico	Irinotecan	Riduzione dei livelli ematici del metabolita SN-38

Le interazioni farmacocinetiche tra droghe vegetali e farmaci nella fase di metabolismo riguardano le reazioni metaboliche di fase I (ossidazione, riduzione, idrolisi) e le reazioni metaboliche di fase II (coniugazione). Le reazioni di ossidazione sono quelle maggiormente implicate nelle interazioni tra droghe vegetali e farmaci, e sono quelle catalizzate da enzimi di membrana contenenti il citocromo P450.

Nella Tabella di seguito sono descritti gli effetti di alcune sostanze vegetali su varie isoforme di CYP 450:

Isoforma del CYP	Sostanza	Effetto	Sistema
CYP1A1/2	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	Flavonoidi (quercetina, galangina, diosmetina, tangeretina, apigenina, flavone)	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	α -Ederina	Inibizione	<i>In vitro</i>

CYP1A1/2	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	Thè verde o nero	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	Rutacarpina	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP1A1/2	Emodina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2A	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP1B1	Emodina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2B1/2	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP2B1/2	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP2B1/2	Flavonoidi (flavanone, flavone, tangeretina)	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP2B1/2	α -Ederina	Inibizione	<i>In vitro</i>
CYP2B6	Iperico estratto metanolico, iperforina	Induzione	<i>In vitro</i>
CYP2E1	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro, allilmetilsolfuro	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP2E1	Piperina	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP2E1	Acido oleanolico	Inibizione	<i>In vivo</i>
CYP3A4	Iperico estratto metanolico, iperforina	Induzione	<i>In vitro</i>

CYP3A4	Aglio: diallilsolfuro, diallildisolfuro, dialliltrisolfuro	Induzione	<i>In vivo</i>
CYP3A4	Liquirizia estratto, glicirrizina	Induzione	<i>In vivo</i>

Inoltre in fase di eliminazione le droghe diuretiche possono aumentare l'escrezione renale dei farmaci, quelle che acidificano le urine aumentano l'escrezione renale di basi deboli, le droghe che inducono la P-gp renale possono aumentare l'escrezione renale dei relativi substrati.

CAPITOLO 2

OBBIETTIVI DELLA TESI

I prodotti identificati come "prodotti erboristici", "fitoterapici" o più genericamente "prodotti a base di erbe officinali" contengono piante medicinali, loro derivati e costituenti chimici dotati di attività biologica.

Essi possono presentare una loro specifica attività farmacotossicologica e interagire con farmaci di sintesi, potenziandone o riducendone gli effetti previsti.

Numerose sono le segnalazioni riportate nella letteratura scientifica in tal senso [34-39].

L'obiettivo principale della tesi è valutare, mediante un'indagine sperimentale, l'incidenza delle possibili interazioni tra fitoterapici e farmaci, in soggetti trattati con chemioterapici e con immunosoppressori [40-41].

Altro obiettivo che si vuole stimare è il livello di comunicazione al medico curante da parte dei pazienti dell'assunzione di fitoterapici e il suo legame con il livello d'istruzione.

CAPITOLO 3

MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE IN STUDIO

Lo studio è stato condotto su 220 clienti di una farmacia del centro città e su 42 clienti di una farmacia di Camastra, paese in provincia di Agrigento. Successivamente dopo aver analizzato l'andamento dell'utilizzo di erbe medicinali su un campione standard della popolazione, l'indagine si è spostata sull'appurare la prevalenza dell'uso di rimedi naturali tra pazienti neoplastici e trapiantati. In particolare, lo studio è stato condotto su 100 pazienti oncologici ambulatoriali afferenti al reparto di Oncologia Medica dell'AOUP "Paolo Giaccone" dell'Università degli Studi di Palermo e su 100 pazienti trapiantati, ospedalizzati o in follow up, presso l'Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (ISMETT) di Palermo.

Tutte le persone che hanno partecipato allo studio sono state informate sugli scopi dello stesso e ne hanno permesso la realizzazione rispondendo ad un questionario somministrato da un intervistatore. Il periodo di raccolta dei questionari è avvenuto tra Marzo 2009 e Ottobre 2011.

Per quanto riguarda i clienti di entrambe le farmacie, i campioni sono casuali e prelevati durante le ore di apertura.

3.2 QUESTIONARIO

Lo studio è cominciato con la creazione di una scheda di segnalazione sotto forma di questionario da proporre a grande scala agli utenti di una farmacia del centro della città di Palermo, quartiere Politeama e agli utenti di una farmacia di Camastra, paese vicino Palermo in provincia di Agrigento.

I consumatori sono stati intervistati "face-to face" ed è stato proposto loro un questionario prestrutturato. Questo tipo di approccio è stato scelto per evitare che il questionario venisse compilato in modo inappropriato e incompleto e che venisse interpretato erroneamente [42-43].

Il questionario proposto è anonimo. E' suddiviso in tre parti. La prima parte include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche dei soggetti intervistati (età, sesso, livello di istruzione, residenza, patologie da cui è affetto), la seconda parte raccoglie informazioni circa l'utilizzo di terapie alternative, il motivo dell'utilizzo, e il grado di comunicazione con il medico; la terza parte richiede gli eventuali effetti indesiderati e le possibili interazioni con i farmaci di sintesi.

Il tempo medio richiesto per ogni intervista è stato circa dieci minuti.

Di seguito è riportato il questionario:

QUESTIONARIO di FITOVIGILANZA

Accetto di compilare il seguente questionario allo scopo di accertare la conoscenza di possibili usi concomitanti di fitoterapici o altre terapie complementari alla medicina convenzionale

PAZIENTE PARTE GENERALE

SESSO

ETA'

F M

RESIDENZA

città cittadina paese campagna

TITOLO DI STUDIO

elementare media inferiore media superiore laurea

E' fumatore?

si* no Se si*, quante sigarette fuma al giorno? _____

E' consumatore di bevande alcoliche?

si* no Se si*, indicare il consumo giornaliero _____

E' affetto da qualche patologia?

si* no Se si*, indicare quale _____

E' sottoposto a specifiche terapie farmacologiche?

si* no Se si*, indicare i farmaci o i principi attivi _____

TERAPIE COMPLEMENTARI E FITOTERAPIA

Ha mai fatto ricorso, o sta facendo ricorso, a terapie complementari alla medicina convenzionale e terapie alternative?

si* no Se si*,specificare quale,il motivo d'uso:

INTEGRATORI ALIMENTARI

Motivo_____

Durata_____

OMEOPATIA

Motivo_____

Durata_____

AGOPUNTURA

Motivo_____

Durata_____

FIORI DI BACH

Motivo_____

Durata_____

Ha mai utilizzato un fitoterapico per curarsi ?

sì* no <5 volte in un anno <5-10 volte in un anno
 >10volte in un anno

*Se sì, indicare:

Nome (eventualmente commerciale)_____

A base di_____

Per quale tipo di disturbo _____

Durata d'uso_____

Attualmente utilizza erbe medicinali?

sì* no

*Se sì, indicare quali, il motivo d'uso e per quanto tempo?

Nome (eventualmente commerciale)_____

A base di_____

Per quale tipo di disturbo _____

Durata d'uso_____

Il medico curante è a conoscenza che attualmente sta assumendo prodotti a base di erbe medicinali o altre terapie alternative?

sì no

Ritiene di aver trovato giovamento dall'impiego di prodotti di erboristeria?

sì no qualche volta

Quali per esempio?_____

Ha deciso di assumere un prodotto a base di erbe medicinali in seguito a:

suggerimento di un amico suggerimento del medico di base

omeopata internet

REAZIONI AVVERSE

Ha avuto qualche disturbo legato all'assunzione di prodotti a base di piante medicinali?

si* no

*Può descrivere di cosa si è trattato?

Quando? (se è possibile indicare data esordio)_____

CAPITOLO 4

RISULTATI

4.1 FARMACIA CENTRO CITTA'

Sui 220 intervistati della farmacia del centro città, il 75% è di sesso femminile e il 28% è di sesso maschile, per la maggioranza di età compresa tra 31 e 50 anni.

Il 70,5% risiede in città, il 15,5% vive nei pressi della città, il 12,7% in paese e solo l'1,3% risiede in campagna. Il 45,4% dei clienti della farmacia è laureato e il 41,4% ha un livello di istruzione medio superiore; l'8,2% ha un livello medio inferiore e il 4,5% elementare.

Il 78,6% degli intervistati non fa uso di tabacco e il 70,5% non utilizza alcool.

Utilizzo di Tabacco:

Totale intervistati	220	%	<10 sigarette		>10 sigarette		Non risponde	
Fumatore	47	21,4%	23	48,9%	18	38,3%	6	12,8%
Non fumatore	173	78,6%	-		-		-	

Utilizzo di Alcool:

Totale intervistati	220	%	<1 bicchiere		>1bicchiere		Non risponde	
Consuma alcool	65	29,5%	35	53,8%	24	36,9%	6	9,3%
Non consuma alcool	155	70,5%	-		-		-	

Inoltre, dai questionari proposti ai clienti della farmacia del centro città abbiamo riscontrato che sul totale di 220 utenti, il 52,3% non è affetto da nessuna patologia e il 47,7% è affetto da patologia di cui l'83,8% è sottoposto a terapia farmacologica. Un intervistato non risponde.

Affetto da patologia:

Totale intervistati	220	%	Terapia farmacologica		No terapia farmacol	
Affetto da patologia	105	47,7%	88%	83,8%	16%	15,2%
Non affetto da patologia	115	52,3%	-		-	

Di seguito sono riportate le patologie di cui sono affetti i 105 pazienti della farmacia:

21% ipertensione;

7% diabete;

6% ipertensione e diabete;

5% carcinoma mammario;

5% intolleranza alimentare, allergia;

4% asma bronchiale;

3% ipertensione, roncopia, reflusso gastroesofageo;

3% tachicardia, ipercolesterolemia;

3% ipercolesterolemia;

3% artrosi, reflusso gastroesofageo;

2% ipertiroidismo;

2% ipotiroidismo, osteoporosi;
2% ipertensione, fibrillazione triale, osteoporosi;
2% emicrania;
2% ipertensione, artrosi;
2% ipotiroidismo, LNH in remissione (menopausa precoce);
2% artrite reumatoide;
2% ipertensione, glaucoma;
2% ipertensione, ipercolesterolemia;
2% ipertrofia prostatica;
2% reflusso gastroesofageo;
1% miomi uterini con micosi;
1% protrusione discale;
1% ipertensione, valvulopatia, glaucoma;
1% otosclerosi;
1% ictus cerebrale;
1% diabete, ipertrofia prostatica;
1% emicrania, ipertensione;
1% micosi vaginale;
1% insonnia;
1% ipertensione, celiachia;
1% diabete, carcinoma mammario, ipertensione;
1% morbo di chron;
1% epatite;
1% sclerosi multipla;
1% tumore al colon;

1% herpes labiale;

L'83,8% degli intervistati è sottoposto a terapie farmacologiche:

1% *Tapazole (tiamazolo)*;

1% *Norvasc (amlodipina)*;

2% *Osseor (renelato di stronzio) con Eutirox (levotiroxina)*;

1% Antimicotici;

1% *Coumadin (warfarin), Quark (ramipril), ranitidina e Tenormin (atenololo)*;

2% *Glibomet (metformina), Losazid (losartan), Pigenil (pygeum africano) e Cardioaspirina*;

2% *Sotalolo, Enapren (enalapril), Trusopt (dorzolamide), Travatan (travoprost)*;

1% *Tareg (valsartan)*;

1% *Topamax (topiramato), Tenormin (atenololo), Antra (omeprazolo), Xanax (alprazolam), Laroxyll (amitriptilina)*

2% *B-bloccante, Norvasc (amlodipina), Condiuren (enalapril/idroclorotiazide), metformina, Novonorm (repaglinide), Eucreas (vildagliptin) e omega-3*;

2% *Seles-beta (atenololo) con simvastatina*;

1% *Otofluor (sodio fluoruro/calcio gluconato)*;

1% *Perindopril con simvastatina*;

4% *Insulina*;

2% *Tareg (valsartan) con Limpidex (lansoprazolo)*;

1% *Glucophage (metformina)*;

1% Ace-inibitori;
1% *Triatec (ramipril) con Dilatrend (carvedilolo)*;
1% *Condiuren (enalapril/idroclorotiazide)*;
1% *Combisartan (valsartan/idroclorotoazide)*;
1% *Euglucon (glibenclamide) con metformina*;
1% *Aspirinetta*;
3% *Antra (omeprazolo)*;
3% *Arimidex (anastrozolo)*;
1% *B-bloccante con metformina*;
3% *Delapride (delapril/indapamide)*;
1% *Enalapril, warfarin*;
1% *Cinnazirina, nimodipina, Cardirene*;
1% *Seles beta*;
1% Antistaminici;
2% *Totalip, Micardis*;
1% *Xalatan, Tenormin*;
1% *Zinadril, lansoprazolo*;
1% *Glucoophage, Omnic*;
1% *Topamax, Tenormin, Xanax, Imigran*;
1% *Fluimucil*;
1% *Crestor*;
1% *Zanedip, Nitrocket, Limpidex, Cardirene*;
2% *Cardiovasc, Ansiolin*;
2% *Enapren*;
1% *Gliconorm, Tareg*;

1% *Tareg, Deursil, Pantorc;*

1% *Triatec;*

1% *Tapazole (tiamazolo);*

1% *Zinadril, lansoprazolo, Venoruton;*

1% Benzodiazepine

1% *Triatec, Coumadin, Ranitidina, Delecit;*

1% *Metformina, Zoprazide;*

1% *Levemir, Esapent;*

1% *Femara, Itrin, Gliconorm;*

2% *Femara;*

1% *Sotalolo, enapren;*

1% *Pantoprazolo, Humalog, Humulin, Brufen;*

1% *Itrin, Glibomet;*

1% *Losazid, Gaviscon, Verapamil, Zuglimet, Deniban;*

1% *Monoket, Plavix;*

1% Cortisonici;

1% *Cacit vitd3, Osseor, Norvasc;*

1% *Nimedex;*

1% *4 amno-piridina;*

2% *Spiriva, Sinestic, Valpression;*

1% *Montegen, Foster, Rytmonorm, Zanedip, Totalip, pantoprazolo, Ommunal, Xanax.*

Il 75% degli utenti fanno inoltre ricorso a terapie complementari e alternative (CAM).

Le medicine alternative o complementari (CAM) alle terapie convenzionali sono largamente diffuse e utilizzate. Tra queste si annoverano l'Omeopatia, la medicina Cinese, Ayurvedica, altre forme di medicine popolari e le erbe medicinali.

Ricorso a terapie alternative:

Totale intervistati	220	%
Si	165	75%
No	56	25%

Dei 165 intervistati che fanno ricorso a terapie alternative il 39,4%(65)utilizza integratori, il 18,2%(30) integratori e omeopatia, il 4,8%(8) omeopatia e agopuntura, l'1,8%(3) fa ricorso ai fiori di Bach, 4,8%(8) utilizza omeopatia, agopuntura e fiori di Bach, lo 0,6%(1) agopuntura e fiori di Bach, l'1,2%(2) integratori, omeopatia, agopuntura e fiori di Bach, il 20%(33) afferma di utilizzare solo omeopatia, lo 0,6%(1) integratori, agopuntura e fiori di Bach, l'1,8%(3) integratori e fiori di Bach, il 2,4%(4) integratori, omeopatia e fiori di Bach,il 3,7%(6)utilizza omeopatia e fiori di Bach e lo 0,6%(1) utilizza integratori e agopuntura.

Inoltre sono 139 gli utenti della farmacia che fanno ricorso ad un fitoterapico.

Ricorso a fitoterapico:

Totale intervistati	220	%	<5volte	<10volte	>10volte	Non risponde
si	139	63,2%	38%	20%	19%	23%
no	77	35%	-	-	-	-
Non risponde	4	1,8%	-	-	-	-

Nella Tabella che segue sono riportati i principali fitoterapici, che si presentano come erbe singole o come composti, utilizzati dagli intervistati della farmacia:

0,7%	nilaxia(passiflora, valeriana, biancospino)	insonnia
0,7%	vasostar gel (centella asiatica, aloe vera, mentolo)	insufficienza venosa
0,7%	physiomanna (manna)	stitichezza
0,7%	epanorm (carciofo, bardana, cardo mariano, tarassaco)	spasticità gastrointestinale
1,4%	tilia, hamamelis	ansia, microcircolazione
1,4%	spirulina, fucus	attivatori del metabolismo
0,7%	eparema(cascara, boldo, rabarbaro)	stitichezza
0,7%	pilosella,fumaria	drenanti
0,7%	aloe vera	gastrite
2,1%	ribes nero, apis	rinite allergica
2,1%	valbiapas (valeriana, passiflora, biancospino), iberico	insonnia
0,7%	cascara, aloe, papaya	stitichezza
1,4%	te verde, finocchio, tronchetti di ciliegio	drenanti
1,4%	fieno greco, maca	energizzante sportivo
0,7%	bioscalin	rinforzante per capelli

1,4%	arnica	Infiammazione lomb.
2,1%	betulla	drenante
0,7%	propoli	tonsillite
1,4%	le 10 erbe, sedatium(passiflora, melissa valeriana, biancospino)	stitichezza, insonnia
0,7%	sedatol (valeriana, melissa, melatonina)	insonnia
0,7%	sedarel (passiflora, tarassaco, tiglio, melissa, biancospino)	insonnia
3,6%	noctaval (valeriana)	insonnia
1,4%	drenase, rabar lax, erbe svizzere	drenante, stitichezza
3,6%	depuravis (curcuma, rabarbaro, carciofo, cardo mariano, boldo, menta, sambuco, equisetto, betulla, fumaria)	disintossicante
2,1%	prostadex (serenoa repens)	ipertrofia prostatica
2,1%	Mirtillo rosso	microcircolazione
0,7%	papaya	antiossidante
2,1%	propoli, echinacea	difese immunitarie
0,7%	gastrosol (curcuma, lattobacilli, tilia, tarassaco)	gastrite
0,7%	ferrosol	anemia
2,1%	semi di pompelmo	difese immunitarie
0,7%	ribes nero, arnica	antiinfiammatorio
1,4%	gingko, ginseng	tonico, circolazione cerebrale
0,7%	drosera, arnica	nevralgie
0,7%	lithos(hoodia, glucomannano, dentella, tarassaco, ortosifon)	fame nervosa
0,7%	viscum	antitumorale
0,7%	curcuma	antiossidante
1,4%	secale, arnica	stitichezza, antiinfiammatorio
2,1%	arnica	artrosi cervicale
0,7%	Isoflavoni di soia	menopausa
0,7%	chitosano, resveratrolo, ananas	ipercolesterolemia
1,4%	rosa canina	antiossidante
2,1%	calendula, echinacea, linfa di betulla, propoli	antiox, drenante, antisettico

1,4%	valeriana	insonnia
2,1%	bardana	depurativo della pelle
0,7%	biancospino	antiaritmico
0,7%	cascara, aloe, papaya, vitis vinifera, citrus, ribes nigrum	
0,7%	tarassaco, carciofo, melissa, artiglio del diavolo, cartilagine di squalo	disintossicante, antiinfiammatorio
0,7%	equiseto, tarassaco e gingko	
0,7%	carciofo, equiseto e liliun	
0,7%	papaya, bardana e olio di borragine	antiossidante
0,7%	ananas e papaya	antiossidante
0,7%	cassia, frangula e melissa	stitichezza
0,7%	rodiola, escolzia, matè, olio di borragine e enotera	stress, pelle
0,7%	timo	antisettico
0,7%	fumaria e cynara	drenante

È stato valutato l'utilizzo attuale del fitoterapico, ovvero dei 220 intervistati, il 42,3% conferma di utilizzare erbe medicinali.

Utilizzo attuale di un fitoterapico:

Totale intervistati	220	%
si	93	42,3%
no	121	55%
Non risponde	6	2,7%

Le erbe maggiormente utilizzate sono riportate nella Tabella seguente:

3,2%	Echinacea, Propoli	difese immunitarie
2,1%	Calendula, Linfa di betulla, Pilosella	drenante
2,1%	Secale, Arnica	antiinfiammatorio
5,3%	Valeriana	rilassante
2,1%	Cascara, Aloe, Papaya, Vitis, Citrus, Ribes nero	
1%	Olio di germe di grano	antiossidante
3,2%	Papaya	antiossidante
1%	Tarassaco	disintossicante
3,2%	Bardana	
1%	Spirulina	
8,6%	Arnica, Apis	antiinfiammatorio
6,4%	Valeriana, Passiflora, Biancospino	rilassante
2,1%	Ginseng	energizzante
1%	Melissa, Camomilla	rilassante
1%	Rodiola, Escolzia, Matè, olio di borragine, enotera	
1%	Timo	
2,1%	Mirtillo	microcircolo
1%	Fumaria, Cynara	disintossicante
1%	Erisimo	raucedine
2,1%	Ribes nero	antiinfiammatorio
7,5%	Tarassaco, Cynara, Cardo mariano, Curcuma, Equiseto, Barbana	disintossicante
4,3%	Cassia, Aloe ferox, Tarassaco, Finocchio, Betulla	stitichezza
1%	Pappa reale	energizzante
5,3%	Aloe vera	gastrite
3,2%	Viscum	
4,3%	Serenoa repens	ipertrofia prostatica
3,2%	Semi di pompelmo	difese immunitarie
1%	Drosera, Arnica	
1%	Cramberry, Uva ursina	antiinfiammatorio
1%	Curcuma	
1%	Isofavoni di soia	

1%	Escolzia, Biancospino	rilassante
1%	Chitosano, Resveratrolo, Ananas	
1%	Biancospino, Viscum, Ulivo	antiipertensivo
1%	Miglio	
1%	Fieno greco	energizzante
1%	Olio di germe di grano	

La maggior parte di queste erbe è assunta per aumentare le difese immunitarie, per infiammazioni, per insonnia, stipsi, per la pelle, per tonificare, per disintossicare e per rilassare.

La durata dell'utilizzo di queste erbe è superiore a 30 giorni.

Del 42,3% che fa uso di erbe medicinali il 41,9% ha informato il medico dell'utilizzo di queste sostanze, il restante 58,1% non ha avvisato il medico.

Comunicazione al medico:

Totale utilizza erbe	93	%
si	39	41,9%
no	54	58,1%

Hanno ottenuto giovamento dall'utilizzo di erbe medicinali il 75,1%, con miglioramento dello stato ansioso e della stipsi, aumento dell'azione drenante e della performance, maggiore luminosità ed elasticità della pelle e riduzione dell'herpes labiale.

Hanno ottenuto giovamento:

Totale utilizzano fitoterapici	165	%
Si	124	75,1%
No	13	7,9%
Qualche volta	11	6,7%
Non Risponde	17	10,3%

Il 30,3% ha assunto un fitoterapico per suggerimento di un omeopata, il 23% in seguito al suggerimento di un amico, il 15,1% per suggerimento del medico di base o specialista, il 9,7% del farmacista, il 4,8% tramite internet. L'1,8% ha seguito la propria conoscenza e il 15,1% non ha risposto.

Il 7,9% ha manifestato delle reazioni avverse:

Ha manifestato reazioni avverse:

Totale utilizzano fitoterapici	165	%
Si	13	7,9%
No	141	85,4%
Non risponde	11	6,7%

I disturbi ottenuti sono:

- 1 consumatore ha evidenziato difficoltà digestive con assunzione di fieno greco;
- 4 consumatori hanno ottenuto irritazione della mucosa gastrica con l'utilizzo di calendula, echinacea, linfa di betulla e propoli;
- 1 consumatore ha manifestato reazione allergica dopo assunzione di salix, artiglio del diavolo ed echinacea;
- 1 consumatore ha evidenziato un aumento del livello di globuli bianchi con assunzione di vischio durante chemioterapia;
- 1 consumatore ha manifestato reazione allergica al prodotto defensol (artiglio del diavolo, salix alba);
- 1 consumatore riferisce di aver osservato un innalzamento della pressione arteriosa durante l'assunzione di *depuravis* (curcuma, rabarbaro, tarassaco, carciofo, cardo mariano, boldo, menta, sabuco, equisetolo, betulla, fumaria);
- 1 consumatore ha avuto un collasso con l'utilizzo di erba svizzera;
- 1 consumatore ha manifestato reazione allergica (edema labbra) all'aloè (zuccari);
- 1 consumatore ha evidenziato una possibile interazione tra arnica e *coumadin*.

CARATTERIZZAZIONE DEL CLIENTE DI FARMACIA

Utilizzano fitoterapici (omeopatia-fiori di bach- fitoterapico)	165	%
Uomini	42	25%
Donne	123	75%
Città	114	69%
Cittadina	23	14%
Paese	26	16%
Campagna	2	1%
Elementare	9	5%
Media inferiore	7	4%
Media superiore	67	41%
Laurea	81	49%
Fumano	32	19%
Non fumano	133	81%
Bevono	45	27%
Non bevono	120	73%
Affetto da patologia	80	48%
Non affetto da patologia	85	52%
Sottoposto a terapie farm.	64	39%
Non sottoposto a terapie farmacologiche	101	61%

CARATTERIZZAZIONE DEL CLIENTE DI FARMACIA

Non utilizzano fitoterapici (omeopatia-fiori di bach- fitoterapico)	Totale 55	%
Uomini	21	38%
Donne	34	62%
Città	44	80%
Cittadina	9	16%
Paese	1	2%
Campagna	-	-
Elementare	-	-
Media inferiore	11	20%
Media superiore	25	45%
Laurea	18	33%
Fumano	15	27%
Non fumano	40	73%
Bevono	20	36%
Non bevono	35	64%
Affetto da patologia	24	44%
Non affetto da patologia	31	56%
Sottoposto a terapie farm.	24	44%
Non sottoposto a terapie farmacologiche	31	56%

4.2 FARMACIA FUORI CITTA'

Il questionario lo abbiamo proposto ad un target diverso di popolazione: clienti di una farmacia di un paese vicino Palermo in provincia di Agrigento (Camastra).

Su 42 consumatori, 25 sono di sesso femminile e 17 di sesso maschile di età compresa fra 19 e 91 anni con età metà media di 58 anni.

11 consumatori hanno un livello di istruzione elementare, 14 medio inferiore, 10 medio superiore e solo 7 hanno raggiunto la laurea.

Per quanto riguarda la residenza, 34 vivono in paese, 4 consumatori in città e 4 in campagna.

I pazienti non fanno uso di tabacco e neanche di alcool, infatti sono solo 4 e 7 i consumatori che utilizzano rispettivamente tabacco e alcool.

20 pazienti sono affetti da patologie.

Nella Tabella seguente sono elencate le diverse patologie:

PATOLOGIA	TERAPIE FARMACOLOGICHE
IPERTENSIONE	<i>Zanedip, Nitrocket, Limpidex, Cardirene</i>
ARTRITE REUMATOIDE, VENE VARICOSE	<i>Zinadril, Lansoprazolo, Venoruton</i>
IPERTROFIA PROSTATICA	
EMICRANIA	
IPERTENSIONE, IPERCOLESTEROLEMIA	<i>Pantoprazolo, Olpres</i>
IPERTROFIA PROSTATICA	
INTERVENTO DI CARCINOMA TIROIDEO, IPERCOLESTEROLEMIA	<i>Eutirox, Eskim, Torvast</i>
ARITMIA, IPERTENSIONE, ASMA, IPERCOLESTEROLIEMIA	<i>Montegen, Foster, Rytmonorm, Zanedip, Totalip, Pantoprazolo, Ommunal, Xanax</i>
ASMA, IPERTENSIONE	<i>Spiriva, Sinestic, Valpression,</i>

	<i>Lansox</i>
IPERTENSIONE PROSTATICA	<i>Xatral</i>
IPERTENSIONE, DIABETE	<i>Losazid, Gaviscon, Verapamil, Zuglimet, Deniban</i>
DIABETE, IPERCOLESTEROLEMIA	<i>Levemir, Esapent</i>
DIABETE, IPERTENSIONE ARTERIOSA	<i>Metformina, Zoprazide</i>
DIABETE, CARCINOMA MAMMARIO, IPERTENSIONE	<i>Femara, Itrin, Gliconorm</i>
IPERTENSIONE	<i>Cardiovasc, Ansiolin</i>
DIABETE	<i>Monoket, Plavix</i>
IPERTENSIONE	<i>Zanedip</i>
DIABETE, ARTRITE REUMATOIDE	<i>Pantoprazolo, Humalog, Humulin, Brufen</i>
DIABETE, IPERTENSIONE	<i>Itrin, Glibomet</i>
IPERTROFIA PROSTATICA	

I clienti della farmacia che fanno ricorso a terapie complementari sono 12.

	TOTALE	UOMO	DONNA
INTEGRATORI	11	3	8
OMEOPATIA	1		1
AGOPUNTURA			
FIORI DI BACH			

Gli integratori vengono utilizzati per l'insonnia, per reintegrare sali minerali e ferro durante l'attività sportiva, per ripristinare la flora batterica e per drenare liquidi.

Il 71,4% dei consumatori ha utilizzato un fitoterapico, 13 sono di sesso maschile e 17 di sesso femminile.

Attualmente continuano ad utilizzare un prodotto naturale 35 (83%) pazienti di cui 14 di sesso maschile e 21 di sesso femminile.

Ricorso a fitoterapico:

	TOTALE	UOMO	DONNA
HANNO UTILIZZATO UN FITOTERAPICO	30/42 (71,4%)	13/17 (76,4%)	17/25 (68%)
ATTUALMENTE UTILIZZANO UN FITOTERAPICO	35/42 (83%)	14/17 (82,3%)	21/25 (84%)

Nella Tabella seguente sono riportati i fitoterapici comunemente utilizzati:

HANNO UTILIZZATO UN FITOTERAPICO	NUMERO DI PAZIENTI
Valeriana	4
Mirtillo rosso americano, Lattobacillus, Olio di enoteca, Ananas	1
Ananas, Mirtillo, Caffè, Ippocastano	1
Aloe vera, Tarassaco, Betulla, Mais, Ciliegio, Pilosella, Ginepro	1
Carciofo, Bardana, Cardo mariano, Tarassaco	1

Betulla Verrucosa, Juniperus Communis, Fraxinus, Artiglio del diavolo, Ortica, Rabarbaro, Cardo, Mirtillo, Vite del canada, Bardana	1
Caffeina, Carnitina, Mirtillo	1
Mirtillo rosso	1
Betulla, Equiseto, Tarassaco, Arctium Lappa, Senna, Aloe, Finocchio, Anice, Rabarbaro, Rosa canina	3
Cassia, Aloe, Finocchio, Anice, Camomilla, Rabarbaro, Rosa Canina	2
Passiflora, Melissa, Camomilla, Biancospino, Valeriana, Tarassaco	3
Manna	1
Centella, Aloe vera, Menta	1
Echinacea	1
Cascara, Boldo, Rabarbaro	1
Curcuma, Rabarbaro, Tarassaco, Carciofo, Boldo, Sambuco, Equiseto, Betulla, Fumaria	1
Vit. E,A,D3, Serenoa repens, Betasitosterolo	2
Serenoa repens, Urtica, Scutellaria, Vit.E,D3	1
Serenoa Repens	1
Centella, Mirtillo, Uva, Pino marittimo	1
Serenoa repens, Licopene, Selenio	1

ATTUALMENTE UTILIZZANO UN FITOTERAPICO	NUMERO DI PAZIENTI
Mirtillo rosso americano, Lattobacillus, Olio di enoteca, Ananas	2
Carciofo, Bardana, Cardo mariano, Tarassaco	1
Betulla, Equiseto, Tarassaco, Arctium Lappa, Senna, Aloe, Finocchio, Anice, Rabarbaro, Rosa canina	1
Caffeina, Carnitina, Mirtillo	1
Betulla, Equiseto, Tarassaco, Arctium Lappa, Senna, Aloe, Finocchio, Anice, Rabarbaro, Rosa canina	2
Valeriana	2
Cassia, Aloe, Finocchio, Anice, Camomilla, Rabarbaro, Rosa Canina	6
Passiflora, Melissa	1
Carciofo, Bardana, Cardo mariano, Tarassaco	1
Centella, Aloe vera, Menta	1
Passiflora, Valeriana, Biancospino	1
Ananas, Meliloto, Ortosifon, Cardo mariano, Tarassaco, Edera	1
Coriandolo, Zenzero, Cicoria, Finocchio, Altea	1
Carciofo, Cardo mariano, Gugul, Curcuma	1
Boswellia, Ananas	1
Ginseng	1
Manna, Malva, Tamarindo, Finocchio	1
Cascara, Boldo, Rabarbaro	1
Passiflora, Melissa, Tiglio, Biancospino	1
Vit. E,A,D3, Serenoa repens, Betasitosterolo	3
Serenoa repens	2

Centella, Mirtillo, Uva, Pino marittimo	
Echinacea, Zinco	1
Olio di semi di soia, Rutina, Meliloto	1

Dei 35 pazienti che utilizzano erbe medicinali 25 (71,4%) hanno informato il medico dell'utilizzo dei fitoterapici.

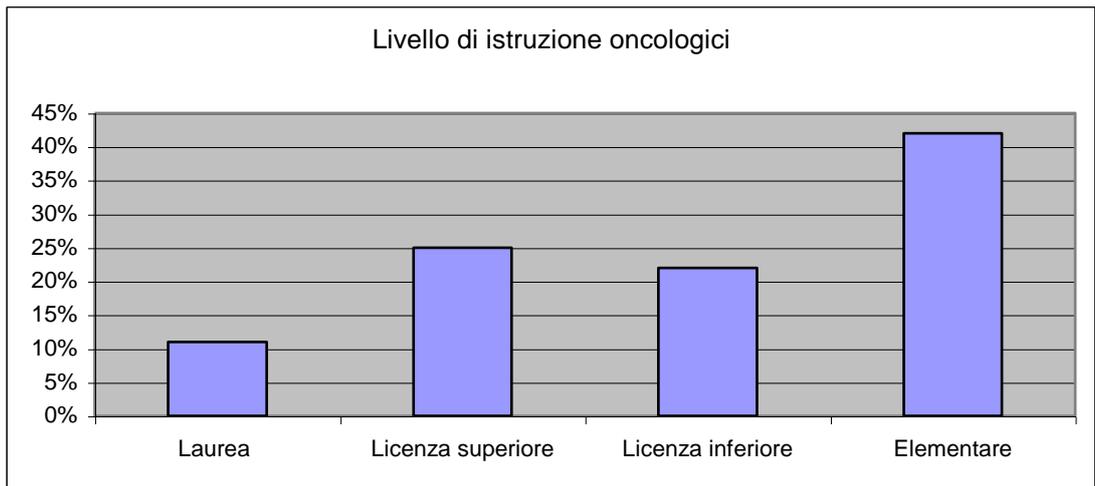
Non sono stati riscontrati casi di reazioni avverse.

Dei 35 users, 10 hanno un livello di istruzione elementare, 14 media inferiore, 7 media superiore e 4 laurea.

4.3 ONCOLOGICI E TRAPIANTATI

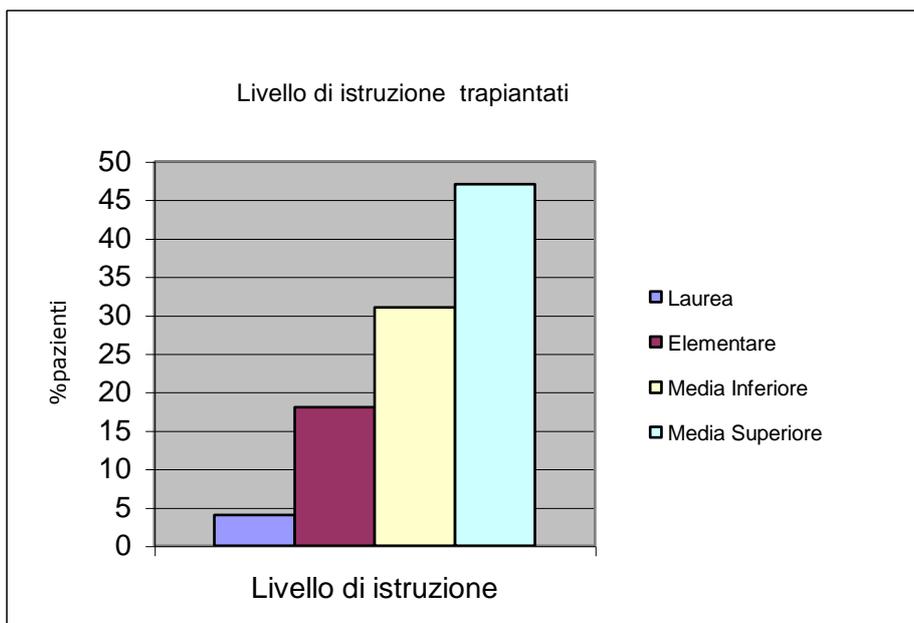
Dei 100 pazienti oncologici, 60 sono di sesso femminile e 40 di sesso maschile di età compresa tra 31 e 80 anni con una media di 60 anni. Il 42% ha un livello di istruzione elementare, il 22% medio inferiore, il 25% medio superiore e solo l' 11% ha raggiunto la laurea. La maggior parte dei pazienti è residente in città.

Il 76% dei pazienti non è fumatore e l'86% non consuma bevande alcoliche.



Per quanto concerne i pazienti trapiantati, su 100 campioni il 70% è di sesso maschile e il restante 30% è di sesso femminile, di età compresa tra 14 e 76 anni, con una media di 51 anni.

La maggior parte ha un grado di istruzione elevato, il 4% è laureato, il 47% ha conseguito la scuola media superiore, il 31% la scuola media inferiore e il 18% ha un'istruzione elementare.



La maggior parte dei pazienti trapiantati non è fumatore (75%) e non consuma bevande alcoliche (90%).

		PAZIENTI ONCOLOGICI	PAZIENTI TRAPIANTATI
NUMERO DI PAZIENTI	TOTALE	100	100
	UOMO	40	70
	DONNA	60	30
ETA'	MEDIA	60	51
	RANGE	31-80	14-76
ISTRUZIONE	ELEMENTARE	42%	18%
	MEDIA INFERIORE	22%	31%
	MEDIA SUPERIORE	25%	47%
	LAUREA	11%	4%
RESIDENZA	<10000 ABITANTI	14%	34%
	10000-40000 ABITANTI	10%	14%
	>40000 ABITANTI	76%	52%
USO DI TABACCO		14%	15%
USO DI ALCOOL		24%	10%

Tra i pazienti neoplastici, 6 hanno riferito l'uso corrente di rimedi vegetali (in particolare Aloe e Finocchio), mentre 28 hanno riferito

un uso precedente. Tra i pazienti trapiantati, 4 e 13 hanno riferito un uso corrente e precedente di rimedi vegetali, rispettivamente.

Il questionario è stato modificato solo sulle domande inerenti le terapie farmacologiche utilizzate, perché spesso il paziente oncologico o trapianto non è a conoscenza della terapia a cui è sottoposto.

Il questionario ha riportato inoltre delle informazioni sull' utilizzo di terapie complementari (CAM), sull'utilizzo attuale o precedente alla terapia oncologica di terapie come omeopatia, agopuntura, medicina cinese, ayurvedica, medicina popolare, integratori e vitamine.

97 sono i pazienti oncologici che hanno affermato di aver fatto ricorso alle CAM prima e durante la terapia oncologica.

La maggior parte sono donne (64).

Nella Tabella che segue sono riportate le terapie complementari utilizzate:

	Uomini	Donne	Totale
Agopuntura	1	4	5
Medicina popolare	2	3	5
Integratori	10	14	24
Erbe medicinali	7	26	33
Omeopatia	3	4	7
Fiori di Bach		1	1
Medicina indiana	1		1
Integratori+Erbe m.		1	1

Omeopatia + Integratori	3	3	6
Omeopatia+integratori+Medicina Indiana	1		1
Omeopatia+Agopuntura	1	1	2
Omeopatia+Agopuntura+Integratori	1	1	2
Omeopatia+Fiori di Bach		1	1
Omeopatia+Fiori di Bach+ Integratori			
Omeopatia+Medicina popolare	2	1	3
Agopuntura+integratori	1	3	4
Integratori+medicina popolare			

Dall'analisi è risultato che il 6% dei pazienti oncologici riferisce di utilizzare erbe medicinali durante la terapia farmacologica, il 28% riferisce di averne fatto uso precedentemente alla terapia oncologica.

In generale, fanno ricorso e hanno fatto ricorso all'utilizzo di erbe medicinali pazienti di sesso femminile che maschile.

L'erba utilizzata maggiormente durante la terapia oncologica è l'*Aloe*. Sono 4 i pazienti che la utilizzano, altri due pazienti in combinazione ad altre erbe ricorrono al *Finocchio*.

Erbe utilizzate:

ERBE UTILIZZATE DURANTE LA TERAPIA ONCOLOGICA	PAZIENTI ONCOLOGICI
Aloe	4
Menta, Finocchio, Liquirizia	1
Spaccapietra, Camomilla, Finocchio	1

Le erbe utilizzate precedentemente alla terapia farmacologica antitumorale sono il *Finocchio* e l'erba *Spaccapietra*.

4 pazienti non hanno specificato le erbe medicinali utilizzate.

ERBE UTILIZZATE PRIMA DELLA TERAPIA ONCOLOGICA	PAZIENTI ONCOLOGICI
Finocchio	2
Erba spaccapietra	2
Aloe ferox, Genziana, Finocchio, Liquirizia, Senna, Rabarbaro, Cascara	1
Finocchio, Menta, Liquirizia	1
Finocchio, Carciofo, Anice, Cumino, Menta, Liquirizia, Valeriana	1
Finocchio, Soia, Te verde, Camomilla, Malva, Propoli	1
Finocchio, Erba spaccapietre, Camomilla, Malva	1
Camomilla	1
Biancospino	1
Te verde	1
Te verde, Vite rossa, Tarassaco	1
Aesculus, Te verde, Meliloto, Vit.C	1
Aloe	1
Aloe arborescens, Malva, Fucus, Liquirizia, Tarassaco	1
Malva	1
Fibre, Omega 3-6-9, Semi di lino, Opuntia	1
Guaranà, Gingko biloba, Eleuterococco	1
Cannella, Noci	1
Cynara	1
Rosmarino	1
Vit C, E, Zinco, Cuprum, Mirtillo	1
Fiori di Bach	1

Dai dati ottenuti possiamo valutare il grado di comunicazione tra paziente e medico e per quanto riguarda i pazienti oncologici è ottimo; infatti su 6 pazienti che ricorrono a erbe medicinali 5 pazienti hanno informato il proprio medico dell'utilizzo delle sostanze naturali.

Comunicazione al medico:

ONCOLOGICI	TOTALE	UOMO	DONNA
si	5/6 (83,3%)	1/2 (50%)	4/4 (100%)
no	1/6 (16,6%)	1/2 (50%)	0/4 (0%)

L' uso dei rimedi naturali in pazienti oncologici può essere correlato all'elevato grado di istruzione. Ricordando che i pazienti che utilizzano erbe durante la terapia farmacologica oncologica sono 6, la maggior parte ha un alto grado di istruzione.

Livello di istruzione oncologici (durante la terapia):

ONCOLOGICI	TOTALE	UOMO	DONNA
LAUREA	2/11 (18,1%)	1/5 (20,0%)	1/6 (16,6%)
MEDIA SUP.	3/25 (12,0)%	1/9 (11,1%)	2/16 (12,5%)
MEDIA INF.	1/22 (4,5%)	0/6 (0%)	1/16 (6,2%)

ELEMENTARE	0/42 (0%)	0/20 (0%)	0/22 (0%)
------------	--------------	--------------	--------------

I pazienti che hanno utilizzato, precedentemente alla terapia oncologica, erbe medicinali hanno ugualmente un elevato grado di istruzione.

Livello di istruzione oncologici (utilizzo precedente alla terapia):

ONCOLOGICI	TOTALE	UOMO	DONNA
LAUREA	6/11 (54,5%)	2/5 (40%)	4/6 (66,7%)
MEDIA SUP.	10/25 (40%)	3/9 (33,3%)	7/16 (43,7%)
MEDIA INF.	6/22 (4,5%)	0/6 (0%)	6/16 (37,5%)
ELEMENTARE	6/42 (0%)	0/20 (0%)	6/22 (27,2%)

Dall' analisi dei questionari si evince, inoltre, che non vi è particolare differenza nel numero di pazienti che utilizzano tabacco tra oncologici users e oncologici non-users, invece è evidente che è maggiore il numero di pazienti oncologici users che utilizzano alcool rispetto ai non-users.

Utilizzo di Tabacco:

ONCOLOGICI	TOTALE	UOMO	DONNA
UTILIZZO DI TABACCO USER	1/6 (16,6%)	0/2 (0%)	1/4 (25%)
UTILIZZO DI TABACCO NON- USER	13/94 (13,8%)	4/38 (3,6%)	9/56 (16,1%)

Utilizzo di Alcool:

ONCOLOGICI	TOTALE	UOMO	DONNA
UTILIZZO DI ALCOOL USER	4/6 (66,6%)	1/2 (50%)	3/4 (75%)
UTILIZZO DI ALCOOL NON-USER	20/94 (21,3%)	12/38 (31,6%)	8/56 (14,3%)

Per quanto riguarda i pazienti trapiantati, hanno un elevato grado di istruzione, infatti il 47% ha un livello di media superiore, il 4% è laureato, il 18% ha un livello medio inferiore e il 18% ha una istruzione elementare. La maggior parte, il 52%, risiede in città.

Il 75% dei pazienti trapiantati non è fumatore e il 90% non consuma bevande alcoliche.

19 pazienti hanno fatto ricorso a terapie alternative (CAM).

Terapie alternative:

	Uomini	Donne	Totale
Agopuntura	2		2

Medicina popolare	1		1
Integratori	6	1	7
Erbe medicinali	3	4	7
Omeopatia	1		1
Fiori di Bach+ Omeopatia	1		1

Dall'analisi è risultato che il 4% dei pazienti trapiantati riferisce di utilizzare erbe medicinali durante la terapia farmacologica, il 13% riferisce di averne fatto uso precedentemente alla terapia immunologica.

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
UTILIZZO CORRENTE DI ERBE MEDICINALI	4/100 (4%)	3/70 (4,2%)	1/30 (3,3%)
UTILIZZO PRECEDENTE DI ERBE MEDICINALI	13/100 (13%)	8/70 (11,4%)	5/30 (16,6%)

I pazienti che utilizzano sostanze naturali durante la terapia immunologica sono 4, e utilizzano principalmente Camomilla e Le Dieci erbe.

ERBE UTILIZZATE DURANTE LA TERAPIA IMMUNOLOGICA	PAZIENTI TRAPIANTATI
Camomilla	1
Dieci erbe	1
Non specificano	2

I pazienti che hanno utilizzato sostanze naturali prima della terapia immunologica sono il 13%.

L'erba maggiormente utilizzata è il Te verde.

ERBE UTILIZZATE PRIMA DELLA TERAPIA IMMUNOLOGICA	PAZIENTI TRAPIANTATI
Finocchio, Cascara, Aloe, Liquirizia, Senna	1
Te verde	1
Te verde, Mirtillo nero, Rosa canina	1
Biancospino, Malva	1
Non specificano	2

Soltanto il 50% dei pazienti ha informato il medico dell'utilizzo di queste erbe.

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
si	2/4 (50%)	1/3 (33,3%)	1/1 (100%)
no	2/4 (50%)	2/3 (66,6%)	0/1 (0%)

Non sono state riscontrate reazioni avverse.

Nei pazienti trapiantati l'utilizzo di erbe medicinali è correlato al grado di istruzione in misura minore rispetto ai pazienti oncologici.

I pazienti che utilizzano erbe durante la terapia sono il 4% e hanno un livello di istruzione medio, infatti 2 hanno raggiunto una istruzione media superiore e 2 media inferiore. Lo stesso vale per

pazienti che hanno utilizzato erbe prima delle terapie immunologiche, infatti su 13 pazienti 1 solo è laureato.

Livello di istruzione trapiantati (durante la terapia):

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
LAUREA	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/0 (0%)
MEDIA SUP.	2/47 (4,2%)	1/29 (3,4%)	1/18 (5,5%)
MEDIA INF.	2/31 (6,4%)	2/26 (7,7%)	0/5 (0%)
ELEMENTARE	0/18 (0%)	0/11 (0%)	0/7 (0%)

Livello di istruzione trapiantati (precedente alla terapia):

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
LAUREA	1/4 (25%)	1/4 (25%)	0/0 (0%)
MEDIA SUP.	7/47 (10,3%)	3/29 (10,3%)	4/18 (22,2%)
MEDIA INF.	5/31 (16,1%)	4/26 (15,4%)	1/5 (20%)
ELEMENTARE	0/18 (0%)	0/11 (0%)	0/7 (0%)

Come è risultato dall'analisi per i pazienti oncologici, anche per i pazienti trapiantati, non vi è particolare differenza nel numero di pazienti che utilizzano tabacco tra user e non-user, invece è evidente che è maggiore il numero di pazienti user che utilizzano alcool rispetto ai non-user.

Utilizzo di Tabacco:

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
UTILIZZO DI TABACCO USER	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)
UTILIZZO DI TABACCO NON-USER	14/94 (14,6%)	11/67 (16,4%)	3/29 (10,3%)

Utilizzo di Alcool:

TRAPIANTATI	TOTALE	UOMO	DONNA
UTILIZZO DI ALCOOL USER	1/4 (25%)	1/3 (33,3%)	0/1 (0%)
UTILIZZO DI ALCOOL NON-USER	9/96 (9,3%)	8/67 (11,9%)	0/29 (0%)

4.4 ALOE: RIMEDIO NATURALE COMUNEMENTE UTILIZZATO

L' *Aloe Vera* è il rimedio naturale comunemente utilizzato dai nostri pazienti, impiegata per lo più come lassativo.

L'*Aloe* è una pianta facilmente riconoscibile, essendo caratterizzata da foglie verdi carnose molto lunghe con punte aguzze che crescono direttamente dal terreno; quando in primavera o in autunno la pianta fiorisce, appaiono dei fiori color giallo-rosso brillante posti in cima ad uno stelo privo di foglie che spunta dal centro della pianta; appartiene alla famiglia delle *Liliaceae*.

L'*Aloe* è nota sin dai tempi antichi per le sue proprietà emollienti e cicatrizzanti.

Queste indicazioni però non sono supportate da definitive evidenze scientifiche. Tra il 1980 e il 1990 numerose ricerche e analisi di laboratorio hanno definito con precisione la mappa dei costituenti chimici dell'*Aloe* ma ancora oggi non si conosce in maniera precisa l'effettiva efficacia di questo popolare rimedio naturale.

L'*Aloe* è composta essenzialmente da tre grandi gruppi di sostanze: polisaccaridi, antrachinoni e sostanze nutritive come vitamine, sali minerali, acidi organici, fosfolipidi, enzimi, saponine e lignine. In commercio esiste una varietà molto ampia di prodotti a base di *Aloe*, spaziando dall'integratore al cosmetico.

Di grande importanza e rilevanza è l'uso topico degli estratti di *Aloe*, sia in forma di gel che di crema. Vari studi hanno dimostrato l'efficacia dell' *Aloe* nel trattamento cutaneo della psoriasi e dell'herpes genitale [48-50], inoltre dotata di notevoli proprietà emollienti e cicatrizzanti trova impiego nelle dermatiti causate da terapie radioterapiche [51].

Per uso interno, l'*Aloe* si trova principalmente in medicinali usati come lassativi, proprio per il loro contenuto in antrachinoni.

Da studi precedenti l'utilizzo di *Aloe* riduce la concentrazione di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e diminuisce la concentrazione di lipidi nel sangue in pazienti con iperlipidemia.

Gli estratti a base di *Aloe* non presentano rilevanti controindicazioni o tossicità, può però avere interazione con farmaci che agiscono a livello cardiaco, diuretici e anticoagulanti piastrinici; infatti da studi precedenti si evidenzia che l'utilizzo a lungo termine di *Aloe* può indurre ipocalcemia, per cui è necessario porre particolare attenzione in pazienti in trattamento con digossina o glucosidi cardioattivi, diuretici tiazidici, liquirizia o cortisonici, che possono aggravare la perdita di potassio. Inoltre, poiché l'*Aloe* rallenta il tempo di transito intestinale, il suo utilizzo può ridurre l'assorbimento di farmaci assunti per via orale.

L'assunzione orale di *Aloe* è sconsigliata in gravidanza e in allattamento.

Molti studi sono stati eseguiti per verificare le proprietà antitumorali dell'*Aloe*, riportando i risultati di un trattamento coadiuvante nella terapia del cancro: è in grado di inibire la proliferazione e stimolare l'apoptosi delle cellule tumorali. Da un altro studio viene analizzata la sua applicazione come antiproliferativo e antimetastatico in nuove possibili terapie antitumorali [52-53].

CAPITOLO 5

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I rimedi naturali e le terapie alternative sono ritenute sicure ed innocue, raramente vengono attribuite al loro uso reazioni avverse o effetti collaterali.

Generalmente la gente comune ritiene che i prodotti naturali siano più sicuri dei farmaci convenzionali; in realtà, molto spesso non vi è un'evidenza della loro efficacia clinica e non vi sono adeguati controlli sulla loro preparazione e composizione.

Le erbe medicinali possono dar luogo ad interazioni con i farmaci convenzionali, diminuendone l'efficacia o dando origine a tossicità.

Una complicazione per la fitovigilanza deriva dal fatto che i rimedi erboristici sono oggetto di autoprescrizione, con la conseguenza che la maggior parte di coloro che utilizzano queste terapie è riluttante a riferirne l'uso al proprio medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili interazioni con farmaci di sintesi.

E' interessante notare che tra gli users della farmacia di centro città, si è riscontrata un'interazione tra *Arnica* e *Warfarin*. L'assunzione contemporanea di *Arnica* in una paziente in terapia con *Coumadin* ha determinato un potenziamento dell'azione del farmaco documentata da esami di laboratorio. Per tale interazione, già nota in letteratura, si è infatti ipotizzato un meccanismo di

interazione di tipo farmacodinamico, legato alla presenza di cumarine nell'*Arnica* [44].

Dai risultati ottenuti è stato possibile caratterizzare il consumatore "tipo", utente di una farmacia del centro città, valutare l'andamento dell'utilizzo delle terapie alternative a quelle convenzionali e le possibili interazioni o reazioni avverse.

Infatti, è risultato che la percentuale dell'utente "tipo" che assume fitofarmaci è: donna, che vive in città, di elevata istruzione, non fumatrice, che non assume alcolici, che non è affetta da patologie, che non è sottoposta a terapie farmacologiche e che raramente informa il medico sull'utilizzo di terapie alternative.

Per quanto riguarda i clienti della farmacia di Camastra, anche se il numero di intervistati è esiguo, è possibile valutare che sul totale di 42 intervistati è elevato il numero di clienti che utilizza fitoterapici e per lo più gli utenti sono caratterizzati da un basso livello di istruzione. Inoltre, la maggioranza ha trovato giovamento nell'utilizzo di queste sostanze che ha assunto dietro suggerimento del medico di base.

Dopo aver analizzato l'andamento dell'utilizzo di erbe medicinali su un campione standard della popolazione, l'indagine si è spostata sull'appurare la prevalenza dell'uso di rimedi vegetali tra pazienti neoplastici e trapiantati, se i pazienti informano i loro medici riguardo a tale uso e se questo è associato a reazioni avverse o interazioni con farmaci convenzionali [54].

I pazienti oncologici o sottoposti a trapianto d'organo sono particolarmente esposti a possibili reazioni avverse e interazioni dovute all'uso di erbe medicinali, a causa delle loro patologie di base e per l'esposizione a lungo termine a farmaci a basso indice terapeutico, come gli antitumorali o gli immunosoppressori.

Inoltre con il presente studio e diversamente da quanto riportato da altri studi, si è accertato che in un campione siciliano di pazienti neoplastici e trapiantati l'uso di erbe medicinali è relativamente basso e non allarmante in termini di significative tossicità o interazioni con farmaci convenzionali.

Un limite di questo tipo di studi riportato anche in letteratura, è proprio il modo di definire le CAM, che varia nei diversi lavori scientifici, per cui i dati spesso risultano poco sovrapponibili e confrontabili.

Studi condotti negli Stati Uniti, sottolineano che l'utilizzo delle CAM è prevalentemente nella popolazione femminile e spesso in età giovane.

Come da altri studi si è evidenziato come l'uso dei rimedi naturali risulta essere progressivamente correlato all'aumentato livello di istruzione. Inoltre è stato riscontrato che nel gruppo dei pazienti oncologici e trapiantati c'è una maggiore incidenza, rispetto agli utenti della farmacia di città, di coloro che informano il medico curante dell'assunzione di rimedi naturali.

Dobbiamo però evidenziare che il campione preso in esame, dei trapiantati e degli oncologici è maggiore rispetto ai consumatori della farmacia di paese.

La comunicazione al medico curante dell'assunzione di fitofarmaci, fondamentale per prevenire interazioni con altri farmaci e monitorare il grado di utilizzo delle erbe medicinali è strettamente legata al grado di istruzione dei pazienti.

Per quanto riguarda gli utenti della farmacia di Palermo, la maggioranza non informa il medico curante dell'utilizzo di fitofarmaci.

L'erba utilizzata maggiormente durante la terapia oncologica è l'*Aloe*. L'uso concomitante di *Aloe* con altri farmaci potrebbe indurre diverse interazioni [46-47], anche se è bene evidenziare che i pazienti presi in esame non hanno riscontrato reazioni avverse.

Concludendo possiamo ritenere lo studio effettuato preliminare per le successive analisi sull'andamento dell'uso di terapie naturali in pazienti oncologici e trapiantati.

Risulta fondamentale la figura del sanitario che deve segnalare le possibili interazioni tra farmaco e fitoterapico.

Le segnalazioni più complete sono quelle che provengono dal medico generico o dallo specialista. Essi hanno un rapporto diretto col paziente/consumatore, conoscendone l'anamnesi. Tuttavia, figure importanti sono anche i farmacisti e gli infermieri.

E' quindi fondamentale che tali figure siano formate e istruite in maniera adeguata su questo argomento.

BIBLIOGRAFIA

1. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ. *Principles of signal detection in pharmacovigilance*. Drug Saf, 16: 355-365, 1997.
2. Delamothe T. *Reporting adverse drug reactions*. Br Med J, 304: 465, 1992.
3. *Committee on Safety of Drug*. Report for 1969 and 1970. London, HMSO, 1971.
4. Moore, TJ, Psaty BM, Furberg, CD. *Time to Act on Drug Safety*. JAMA, 279: 1571-1573, 1998.
5. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *In Oxford Textbook of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2nd ed., Oxford University Press, 1992.
6. Edwards IR. *Who cares about pharmacovigilance?* Eur J Clin Pharmacol, 53: 83-88, 1997.
7. Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed, Chichester. John Wiley, 1994.
8. Mann RD. Drug safety alerts: *a review of "Current Problems"*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1: 269-279, 1992.
9. Olsson S. *The role of the WHO programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts*. Drug safety, 19: 1-10, 1998.
10. Johnson JM. Reasonable possibility: *causality and post-marketing surveillance*. Drug Inf J, 26: 553-558, 1992.
11. www.farmacovigilanza.org
12. Moride Y, Haramburu F, Requejo AA, Bégau B. *Under-reporting of adverse drug reactions in general practice*. Br J Clin Pharmacol, 43: 177-181, 1997.
13. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Leape L. *The cost of adverse drug events in hospitalized patients*. JAMA, 277: 307-311, 1997.

14. Decreto legislativo n. 219 del 24 aprile 2006 in vigore dal 7 luglio c.a.
15. ISTAT *statistiche in breve roma*, 21 agosto 2007.
16. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals*. London: The Pharmaceutical Press, 1996: 2-12.
17. De Smet PAGM. *An introduction to herbal pharmacovigilance*. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. 3. eds de Smet PAGM, Keller K, Hansel R, Chamdler RF. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 1-13.
18. Ernst E, de Smet PAGM. *Risks associated with complementary therapies*. In *Meyler's Side Effects of Drugs*. 13th edn, ed. Dukes MNG, Amsterdam: Elsevier, 1996: 1427.
19. De Smet PAGM. *An introduction to herbal pharmacovigilance*. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. 3. eds de Smet PAGM, Keller K, Hansel R, Chamdler RF. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 1-13.
20. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, Willoughby M, Ernst E. *Different standarda for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interview with 515 users of herbal remedies*. *Br J Cli Pharmacol*.1998;45:496-500.
21. Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C., Norlock FE, Calkins DR, Delbianco TL. *Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use*. *N Engl J Med*. 1993; 328: 246-252.
22. Anonymous. *Extension of the Yellow Card scheme to unlicensed herbal remedies*. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1996; 22: 10.
23. Cuzzolin L, Benoni G. *Attitudes and knowledge toward Natural Product Safety in the Pharmacy Setting:an Italian Study*.*Phytother.Res*.23, 1018-1023. 2009.
24. Cuzzolin L, Benoni G. *Safety of non-prescription medicines: Knowledge and attitudea of Italian pharmacy customers*.*Pharm World Sci* (2010) 32:97-102.
25. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni,G. *Safety implications regarding use of phytomedicines*. *Eur J Clin Pharmacol* (2006) 62:37-42.

26. Fugh-Berman A. *Herb-drug interactions*. Lancet 2000;355:134-138.
27. Ernst E, Fugh-Berman A. *Methodological considerations in testing the efficacy of complementary/alternative treatments(CATs)*. Int J Alt Comp Med 1998;June:8-10.
28. Combest WL, Nemezc G. *Herbal remedies in the pharmacy*. US Pharm 1997;22:50-59.
29. Anderson LA. *Concern regarding herbal toxicities:case reports and counseling tips*. Ann pharmacother.1996;30:79-80.
30. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal medicines. A guide for health-care professionals* . 1st edn London: The Pharmaceutical Press,1996: 2-12.
31. Abbot NC, Ernst E, White AR. *Complementary medicine*. Nature 1996; 381, 361.
32. De Smet PAGM. *An introduction to herbal pharmacovigilance*. In: *Adverse Effects of Herbal Drugs*. Vol. 3. eds de Smet PAGM, Keller K, Hansel R, Chamdler RF. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997:1-13.
33. *Acupuncture*. NIH Consens Statement 1997; 15:1-34.
34. Ernst E. *A systematic review of systematic reviews of homeopathy*. Br J Clin Pharmacol 2002; 54(6):577-582.
35. Cassileth B, Deng G. *Complementary and alternative therapies for cancer*. The Oncologist 2004;9:80-89.
36. Zhou SF, Zhou ZW, Li CG, Chen X, Yu X, Xue CC, Herington A. *Identification of drugs that interact whit herbs in drug development*. Drug discov today 2007;12 (15-16):664-73.
37. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Angela Moro P, Calapai G, Firenzuoli F, Valeri A, Raschetti R. *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17(6):626-35.
38. Zhou et al. *Drug Metab Rev* 2004; 36:57-104.
39. Zhou et al, *Drug Metab Rev* 2003 ; 35 :35-98.
40. Werneke U, Earl J, seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. *Potential health risks of complementary alternative medicines*

in cancer patients. Br J Cancer 2004;90(2) 408-413.

41. Verhoef Maria J, Hilsden Robert J, O'Beirne Maeve. *Complementary therapies and cancer care: an over-view.* Patient Educ Counsel 38 (1999) 93-100.
42. Cuzzolin L, Benoni G. *Attitudes and knowledge toward Natural Product Safety in the Pharmacy Setting: an Italian Study.* Phytother. Res. 23, 1018-1023. 2009.
43. Kelsey JL, Evans AS, Thompson WD. 1996. Measurement: questionnaires. *In Methods in observational epidemiology.* Oxford University Press: Oxford.
44. Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Zaffani S, Broccadello F, Pengo V, Bassi A, Benoni G. 2007. *Knowledge about herbal products among subjects on warfarin therapy and patient-physician relationship: a pilot study.* Pharmacoepidemiol Drug Saf 16:1014-1017.
45. Amar Surjushe, Resham Vasani, and D G Saple. *Aloe Vera: a short review.* Indian J Dermatol. 2008;53(4): 163-166.
46. Vogler B K, Ernest E. *Aloe Vera: a systematic review of its clinical effectiveness.* British J G Practice, October 1999.
47. Drew AK, Myers SP. *Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions.* Med J Aust 1997; 166(10):538-541.
48. Syed TA, Ahmad SA, Iiolt AII, et al. *Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study.* Trop Med Int Health 1996;1(4):505-509.
49. Syed TA, Cheema KM, Ashfaq A, Holt AH. *Aloe vera extract 0,5% in a hydrophilic cream versus Aloe vera gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, double-blind, comparative study.* [Letter.] J Eur Acad Dermatol Venereol 1996;7:294-295.
50. Syed TA, Afzal M, Ahmad SA, et al. *Management of genital herpes in men with 0,5% Aloe vera extract in a hydrophylic cream : a placebo-controlled double-bind study.* J Dermatol Treat 1997;8:99-102.
51. Su K, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. *Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe*

vera with head-and-neck neoplasms. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60:71–7.

52. Furukawa F, Nishikawa A, Chihara T, Shimpo K, Beppu H, Kuzuya H, et al. *Chemopreventive effects of Aloe arborescens on N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters. Cancer Lett. 2002;178:117–22.*
53. Fenig E, Nordenberg J, Beery E, Sulkes J, Wasserman L. *Combined effect of aloe-emodin and chemotherapeutic agents on the proliferation of an adherent variant cell line of Merkel cell carcinoma. Oncol Rep. 2004;11:213–7.*
54. Alaimo A, Provenzani A, Palazzo U, Polidori P, Di Lorenzo M, Notarbartolo M, D'Alessandro N et al. *Use of herbal remedies among cancer and transplant patients in the town of Palermo, Sicily. Acta Medica Mediterranea,2010,26:61.*