

## La verifica dell'efficacia

Abbiamo detto che la Fitoterapia razionale e scientifica si basa sulle prove di efficacia e non sulle chiacchiere. Ma quali sono queste prove e dove si trovano? Quando possiamo essere fiduciosi nell'efficacia di una droga o di un prodotto al punto da consigliarlo a chi si è rivolto a noi in Farmacia? Chiaramente, come abbiamo già visto, non possiamo fidarci del "sentito dire" o di quanto proposto dai media ma dobbiamo rivolgerci alle prove di tipo scientifico.

Ma cosa intendiamo per "scientifico"? Scientifico è un dato (i) ottenuto con metodo scientifico e (ii) approvato dalla comunità scientifica. Il metodo scientifico, quello definito già da Galileo, funziona così: si pone un'ipotesi, ad esempio: "vediamo se il boldo aiuta la digestione". Si fa un "esperimento" cioè si somministra il boldo ad alcuni pazienti e si misura il risultato. Dalle misure ottenute si deduce se il boldo ha funzionato oppure no. L'approvazione da parte della comunità scientifica si ha sottoponendo il lavoro fatto ad un gruppo di studiosi competenti in problemi di digestione, che valuteranno se l'esperimento è stato fatto correttamente e se le conclusioni tratte dai dati sono corrette. Se la risposta è positiva, il lavoro diventa un articolo pubblicato su una rivista scientifica e sarà tanto più significativo quanto più prestigiosa è la rivista.

Bisogna però tener presente che gli articoli scientifici possono essere distinti in diversi tipi che non hanno tutti lo stesso valore di predittività, cioè la capacità di predire se un certo trattamento sarà utile per guarire una malattia oppure no.

### Studi sperimentali

Si definiscono studi sperimentali quelli eseguiti in laboratorio, in genere a scopo di ricerca. Possiamo distinguere due grandi gruppi: gli studi *in vitro* e gli studi *in vivo*.

Studi *in vitro*. Sono gli studi eseguiti in provetta, nei quali si cerca di vedere se una data sostanza ha qualche effetto, ad esempio su una coltura di cellule tumorali oppure su qualche mediatore dell'infiammazione. Quantitativamente sono gli studi più diffusi perché i più semplici e meno costosi da eseguire, ma sono anche i meno predittivi per due ragioni:

- danno molti falsi positivi, sia perché trattando direttamente una coltura cellulare si salta tutta la parte farmacocinetica (assorbimento, metabolismo, escrezione), sia perché si lavora in genere solo su un elemento patologico, spesso molto lontano dalla realtà di un organismo intero;
- possono dare falsi negativi, in particolare nel caso di prodotti naturali, in quanto tengono conto di un unico meccanismo d'azione e non rivelano la sinergia fra vari meccanismi che è caratteristica di molti prodotti vegetali.

Se gli studi *in vitro* sono poco utili per predire se un certo preparato sarà o meno efficace nel trattare una data patologia, sono invece molto importanti per studiare il meccanismo d'azione di prodotti di cui si conosca già l'efficacia.

C'è però un tipo di attività per la quale lo studio *in vitro* è relativamente predittivo ed è quella antimicrobica in quanto i microrganismi che si coltivano *in vitro* sono degli organismi completi e sono gli stessi responsabili delle patologie infettive nell'uomo.

Studi *in vivo*. Sono gli studi eseguiti su animali da esperimento, in genere ratti o topi, nei quali si induce una patologia analoga a quella umana e sui quali si valuta se un preparato funziona o no. Sono molto più predittivi degli studi *in vitro* perché si studia un organismo completo e si può vedere tanto la componente farmacocinetica quanto quella farmacodinamica, ma anche questi hanno degli importanti limiti:

- la patologia indotta è spesso più o meno lontana dalle reali malattie umane;
- la misurazione dell'efficacia non è sempre facile: se stiamo parlando di un antipertensivo è possibile misurare un abbassamento della pressione arteriosa di un ratto più o meno come lo si fa in un essere umano, ma se parliamo di un antidepressivo abbiamo solo modi indiretti di valutare l'efficacia perché non possiamo certo chiedere ad un ratto: *mi dica, oggi come si sente?*

- la sperimentazione sull'animale, ancorché quasi sempre indispensabile, è più costosa di quella *in vitro* e pone sia problemi etici sia complicazioni burocratiche.

### **Studi clinici.**

Gli studi condotti su pazienti affetti dalle patologie per le quali si intende valutare l'efficacia di un trattamento sono detti studi clinici. I più significativi sono quelli:

- controllati, contro placebo o contro farmaco di riferimento, cioè studi nei quali l'effetto del farmaco in esame (*verum*) viene confrontato con l'effetto di un placebo (finto farmaco) o con un farmaco di cui è nota l'efficacia;
- a doppio cieco, cioè studi nei quali né i pazienti né i medici che rilevano i risultati, sanno chi è stato trattato con il *verum* e chi con il placebo (o col farmaco di riferimento);
- randomizzato, cioè studi nei quali i soggetti vengono assegnati ai vari gruppi di trattamento in maniera casuale, in genere da un computer.

La significatività di uno studio è data anche dal numero di soggetti inclusi: un risultato ottenuto su una ventina di pazienti è molto meno significativo di uno studio che abbia coinvolto 2.000 soggetti. Oltre a dare un'idea dell'efficacia di un trattamento e della dose a cui l'efficacia si manifesta, uno studio clinico evidenzia anche eventuali effetti collaterali e la loro incidenza.

I risultati di uno studio valgono però solo per il preparato che è stato testato: se un estratto arricchito di una data droga ha mostrato di funzionare in una data patologia, ciò non vuol dire che anche una tisana della stessa droga darà gli stessi effetti positivi. Inoltre l'efficacia viene dimostrata solo per la patologia che è stata presa in esame: se l'infuso di foglia di cavolo fa bene per il ginocchio della lavandaia, non è detto che faccia bene anche per il gomito del tennista.

Rassegne sistematiche. Le rassegne sistematiche sono l'analisi di tutti gli studi clinici pubblicati su un dato farmaco per una data patologia. Vengono scartati quelli di bassa qualità e si cerca di tirare la somma su un determinato argomento in base a tutto quanto di valido è stato pubblicato. Una rassegna sistematica è quindi una specie tesi compilativa che dà un'idea generale della situazione, più significativa di quella che si può ricavare da un unico studio clinico.

Metanalisi. Le metanalisi sono un procedimento statistico che, a determinate condizioni, viene applicato ai risultati di vari studi clinici analoghi e permette di calcolare la loro significatività globale. In altre parole, se abbiamo dieci studi con 100 soggetti ciascuno, la metanalisi ci dà il risultato come se avessimo un unico studio con 1.000 soggetti.

### **I prodotti fitoterapici**

Cosa sono i prodotti fitoterapici?

Secondo la lingua italiana: prodotti a base di piante usati per la terapia, cioè per guarire o prevenire malattie. Secondo l'opinione corrente tra il pubblico qualsiasi intruglio che contiene piante è un fitoterapico. Secondo la legge italiana non esiste una definizione di prodotto fitoterapico ma esistono tre categorie che possono comprendere prodotti di origine vegetale:

- Medicinali (e Dispositivi medici)
- Cosmetici
- Alimenti

#### **Medicinali**

Sono definiti medicinali i prodotti farmaceutici usati per la prevenzione e per la cura delle malattie; maggiori dettagli verranno forniti nel corso di Legislazione. Spesso al posto di "medicinale" viene usato "farmaco" ma i due termini non sono sinonimi: il farmaco è una sostanza dotata di attività farmacologica mentre il medicinale è un prodotto nel quale il farmaco è formulato in modo da essere somministrabile. Così l'acido acetilsalicilico è un farmaco mentre l'Aspirina® è il medicinale che lo contiene. L'uso di "farmaco" in luogo di "medicinale" quando si parla di prodotti di sintesi non crea grossi problemi ma quando si tratta di fitoterapici è meglio mantenere ben distinti i due termini.

Possiamo dividere i medicinali in preconfezionati (industriali) e galenici.

### ***Medicinali preconfezionati.***

#### L'autorizzazione all'immissione in commercio

I medicinali preconfezionati sono quelli registrati come tali dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e prodotti dall'industria farmaceutica sulla base di una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) rilasciata appunto dall'AIFA. Sono classificati secondo il Sistema di classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC).

Per ottenere l'AIC di un medicinale l'azienda produttrice deve produrre un *dossier* a dimostrazione della:

- Qualità, cioè la costanza di composizione, la stabilità nel tempo ecc.
- Sicurezza, cioè l'assenza di effetti avversi gravi, di mutagenicità e di genotossicità.
- Efficacia, cioè che il medicinale funzioni per le indicazioni previste.

La dimostrazione della qualità si fa con analisi fitochimiche in modo semplice ed economico mentre le dimostrazioni di sicurezza e di efficacia richiedono, oltre a studi in vitro e nell'animale da esperimento, anche studi clinici nell'uomo che sono molto costosi e richiedono molto tempo.

La registrazione completa di fitoterapico è troppo impegnativa per molte aziende che preferiscono mettere sul mercato integratori alimentari che non necessitano di autorizzazione come i medicinali. La conseguenza è che con il crescente interesse del pubblico per i prodotti naturali il mercato è stato invaso da prodotti di origine vegetali, molti dei quali sono di bassissima qualità.

L'Unione Europea ha quindi messo a punto due registrazioni semplificate per i medicinali vegetali, che sono di due tipi (Direttiva Europea 2004/24/CE):

- Registrazione di medicinali di uso consolidato (WEU – Well Established Use)  
Questa registrazione è applicabile a sostanze già usate nella pratica clinica di qualche Paese europeo da almeno 10 anni e la sua sicurezza ed efficacia sono già confermate. In questo caso il produttore non ha bisogno di presentare i risultati di prove precliniche o di sperimentazioni cliniche da lui effettuate, ma deve dimostrare solo i parametri di qualità mentre per il resto può fare riferimento a dati di letteratura.  
Nelle autorizzazioni pubblicate in Gazzetta Ufficiale vengono indicati come “medicinali di origine vegetale”. Un esempio è BISOLHELIX, uno sciroppo a base di estratto di foglie di edera (*Hedera helix*) utilizzato come espettorante.
- Registrazione di medicinali vegetali tradizionali (THMP - Traditional Herbal Medicinal Product)  
Anche in questo caso il produttore deve dimostrare solo i parametri di qualità mentre per la sicurezza e l'efficacia plausibile deve solo dimostrare che il prodotto è in uso da più di 30 anni, di cui almeno 15 anni nei Paesi dell'Unione Europea. Il medicinale che sfrutta questa registrazione molto semplificata deve avere indicazioni devono essere specifiche e non è ammesso l'uso è parenterale. Le confezioni devono riportare in etichetta:  
*Medicinale vegetale tradizionale fondato esclusivamente sull'impiego di lunga data.*  
Nelle autorizzazioni pubblicate in Gazzetta Ufficiale vengono indicati come “medicinali tradizionali di origine vegetale”. Un esempio è KALOPA, sciroppo a base di estratto di radice di *Pelargonium sidoides* utilizzato per la bronchite.

Varie aziende estere produttrici di fitoterapici hanno usufruito di queste forma di registrazione ed in Europa sono stati registrati oltre 200 medicinali di questo tipo; in Italia solo meno di una ventina.

Dal punto di vista della **dispensazione** dobbiamo distinguere:

Medicinali etici con obbligo di ricetta. Sono quelli per la dispensazione dei quali è richiesta la ricetta medica. Possono essere dispensati solo in una farmacia e non possono essere oggetto di pubblicità. Un certo numero di fitoterapici rientra in questa categoria; vediamo alcuni esempi:

- Edevexin (capillaroprotettore): *Aesculus hippocastanum*, miscela di saponine - ATC: C05CX
- Legalon (epatoprotettore): *Silybum marianum*, estratto secco arricchito - ATC: A05BA03
- Mirtilene (capillaroprotettore): *Vaccinium myrtillus*, estratto secco - ATC: S01XA
- Nevraxon (antidepressivo): *Hypericum perforatum*, estratto secco - ATC: N06AX25
- Permixon (prostatico): *Serenoa repens*, estratto secco lipofilo - ATC: G04CX02

Medicinali etici senza obbligo di ricetta (SOP). Come i precedenti non possono essere oggetto di pubblicità, ma vengono dispensati in base alla valutazione del farmacista, in una farmacia o in una parafarmacia. Anche in questa categoria troviamo alcuni fitoterapici:

- Daflon (capillaroprotettore): *Citrus aurantium*, frazione flavonica - ATC: C05CA53
- Tegens (insufficienza venosa): *Vaccinium myrtillus*, estratto secco - ATC: C05CA
- Edera Theiss (espettorante): *Hedera helix*, estratto secco – ATC: R05CA registrato come WEU

Medicinali da banco (OTC). Sono i medicinali dedicati all'automedicazione, quindi (teoricamente) dispensati sotto la responsabilità dell'acquirente stesso. Possono essere oggetto di pubblicità e vengono dispensati in una farmacia o in una parafarmacia. In questa categoria i fitoterapici sono molti, alcuni dei quali sono registrati come medicinali vegetali tradizionali. Citiamo solo alcuni esempi:

- Ruscoroid (emorroidario): *Ruscus aculeatus*, miscela di saponine - ATC: C05AD02
- Cerotto Bertelli (antiartrosico): *Capsicum annuum*, oleoresina - ATC: M02AB01
- Kaloba (balsamico): *Pelargonium sidoides*, estratto secco – ATC: R05, registrato come THMP

### **Medicinali galenici**

I medicinali galenici sono quelli preparati dal farmacista nel laboratorio della farmacia. Quando contengono come componenti funzionali dei derivati vegetali, sono da considerare dei fitoterapici.

Galenici magistrali. Vengono preparati in base ad una ricetta medica (che costituisce l'AIC) e sono destinati ad un determinato paziente.

Ne riportiamo a lato un esempio. Le sigle che compaiono sono l'abbreviazione dei messaggi che il medico manda al farmacista e che tradizionalmente sono scritti in latino:

Rp. = *Recipe* (prendi)

P.S.A. = *Para secundum artem* (prepara secondo i dettami dell'arte farmaceutica)

S. = *Signa* (indica, cioè segna in etichetta)

Dott.ssa Matricaria Camomilla  
Medico Chirurgo  
Via Galeno 13  
Roma

Sig. Pinco Pallino: disturbi digestivi

Rp.

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Assenzio tintura          | ml. 20 |
| Belladonna tintura        | ml. 8  |
| Cumino olio essenziale    | g 3    |
| Valeriana tintura, q.b. a | ml. 50 |

P.S.A.

S.

30 gocce tre volte al dì, dopo i pasti, per 2 settimane

Matricaria Camomilla

Roma, 10 marzo 2018

**Galenici officinali.** Vengono preparati in farmacia d’iniziativa del farmacista, sulla base di una ricetta riportata nella Farmacopea Ufficiale Italiana (F.U.I.) in vigore, alla voce Preparazioni Farmaceutiche Specifiche. Sono destinati alla libera vendita.

Riportiamo come esempio una delle poche Preparazioni di tipo fitoterapico ancora presenti nella F.U.I. in vigore, il Gengivario, della cui validità parleremo più avanti.

Va però ricordato che oltre alla F.U.I. il farmacista può ricorrere anche a preparazioni riportate nella Farmacopea di qualsiasi altro Paese dell’Unione Europea.

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| <b>GENGIVARIO</b>                                |      |
| <b>Soluzione</b>                                 |      |
| Tintura astringente per gengivario.              |      |
| Categoria terapeutica. Astringente.              |      |
| Composizione. 20 g contengono:                   |      |
| Mirra tintura . . . . .                          | g 10 |
| Ratania tintura . . . . .                        | g 10 |
| <b>CARATTERI</b>                                 |      |
| Liquido limpido.                                 |      |
| <b>CONSERVAZIONE</b>                             |      |
| In contenitori ben chiusi, al riparo dalla luce. |      |
| <b>Uso.</b> Per pennellature.                    |      |
| <b>AVVERTENZE</b>                                |      |
| Uso esterno.                                     |      |

### Dispositivi medici

La legislazione italiana definisce i dispositivi medici come *“Qualsiasi strumento o sostanza [...] utilizzata [...] a scopo di [...] terapia che non eserciti l'azione principale [...] con mezzi farmacologici o immunologici né mediante processo metabolico”*. Non si tratta quindi di medicinali ma di una categoria molto vasta che va dai cerotti, siringhe e simili sino agli apparecchi per la risonanza magnetica nucleare. Recentemente, anche in questa categoria sono comparsi dei fitoterapici, di cui riportiamo un esempio.

#### **Estromineral Gel**

**Indicazioni:** migliora l’elasticità, il trofismo e l’idratazione della mucosa vaginale; favorisce il mantenimento della flora vaginale endogena; migliora la resistenza ai piccoli traumi.

**Componenti:**

- estratto di Soia (titolato in isoflavoni al 90%)
- estratto di *Calendula officinalis*
- *Lactobacillus sporogenes*
- acido lattico



### Cosmetici

I cosmetici si avvalgono di una legislazione diversa da quella dei medicinali. Benché molti cosmetici presenti sul mercato vantino la presenza di componenti vegetali, quasi mai questi hanno, nel cosmetico, una reale funzione oltre a quella, talvolta, di impartire una gradevole profumazione. Unica eccezione potrebbero essere dei prodotti idratanti a base di polisaccaridi mucilluginosi come il gel di aloe.

### Alimenti

Anche gli alimenti sono regolati da una loro legislazione specifica, del tutto separata da quella dei medicinali. Esistono varie categorie di alimenti che rientrano nell’ambito della farmacia come gli alimenti particolari, gli alimenti per la prima infanzia, i prodotti per diabetici ecc. che però, anche quando contengono elementi vegetali, non vengono considerati dei fitoterapici.

Molto più complessa è la situazione degli **Integratori alimentari**, definiti come:

*“Prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate.”*

[Decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169]

Gli integratori sono dei prodotti alimentari – e non dei medicinali – soggetti quindi alla normativa degli alimenti. Non subiscono un processo di registrazione da parte dell'AIFA ma vengono commercializzati a seguito di una semplice notifica dell'etichetta al Ministero della Sanità.

Si tratta quindi di prodotti destinati ad integrare la dieta, cioè colmare eventuali carenze alimentari, ed erano originariamente visti come apportatori di vitamine e minerali. Solo in un secondo tempo sono state aggiunte le *“altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico”* tra cui gli *“estratti di origine vegetale”* che hanno portato alla comparsa di un gran numero di prodotti contenenti elementi vegetali. La difficoltà di definire il significato di *effetto fisiologico* – tranne nel caso delle fibre solubili (polisaccaridi mucillaginosi) per il transito intestinale – rende difficoltosa la valutazione della loro efficacia.

In realtà diversi integratori alimentari che vengono presentati come prodotti *“salutari”* e non terapeutici, hanno una composizione che ne fanno dei preparati fitoterapici con buone potenzialità terapeutiche, talvolta identici a medicinali etici o ad OTC. Vediamo qualche esempio:

*Permixon* - Medicinale etico, con obbligo di ricetta medica:

Indicazioni: turbe funzionali dell'ipertrofia prostatica nel maschio adulto;

Composizione: 320 mg estratto lipofilo di *Serenoa repens* per capsula;

Posologia: 1 capsula/die

*Prostamol* – Integratore alimentare:

Indicazioni: contribuisce a favorire la funzionalità della prostata e delle vie urinarie;

Composizione: 320 mg estratto lipofilo di *Serenoa repens* per capsula

Posologia: 1 capsula/die

Appare chiaro che Permixon e Prostamol hanno la stessa composizione e quindi gli stessi effetti. L'unica differenza sta nel fatto che il primo rispetta i parametri di qualità che sono richiesti dalla legislazione sui medicinali mentre il secondo è vincolato ai più blandi requisiti di qualità degli alimenti. Inoltre possiamo ricordare che se per il Permixon c'è l'obbligo di ricetta significa che ci sono dei motivi per cui esso va assunto sotto controllo medico, quindi la libera vendita del Prostamol presenta qualche problema di sicurezza.

Altro esempio:

*Valeriana Dispert* – Medicinale da banco (OTC)

Composizione: 1 compressa = ~ 0,9 mg di acidi valerениci.

*Valeriana BodySpring* – Integratore alimentare

Composizione: 1 compressa = 1 mg di acidi valerениci

In questo caso l'equivalenza tra i due prodotti è ancora più evidente visto che viene dato un titolo preciso in principi attivi.

Qualche volta sembra si esageri:

*Tebonin Forte 40* – Medicinale (registrato all'estero, non in Italia)

Composizione: 40 mg estratto di Gingko Egb761® per capsula.

*Gingko BodySpring* – Integratore alimentare

Composizione: 120 mg estratto di Gingko Egb761® per capsula.

In questo caso l'estratto impiegato è esattamente lo stesso ma il dosaggio dell'integratore è di tre volte superiore a quello del medicinale. Per le caratteristiche di *Ginkgo biloba*, di cui avremo modo di parlare, questo integratore presenta seri problemi di sicurezza.

### I preparati "taroccati"

Più spesso che con i preparati di sintesi, con i fitoterapici può capitare di trovarsi di fronte a preparati contraffatti, che contengono altro oltre a quello che è dichiarato in etichetta. Soprattutto tra i cosmetici e gli integratori che provengono dall'estero, in particolare dall'oriente, si trovano talvolta aggiunte di farmaci sintetici, anche potenti, che se assicurano una qualche efficacia, possono anche rappresentare gravi rischi per la salute [de Boer, *Drug Saf.* 2015].

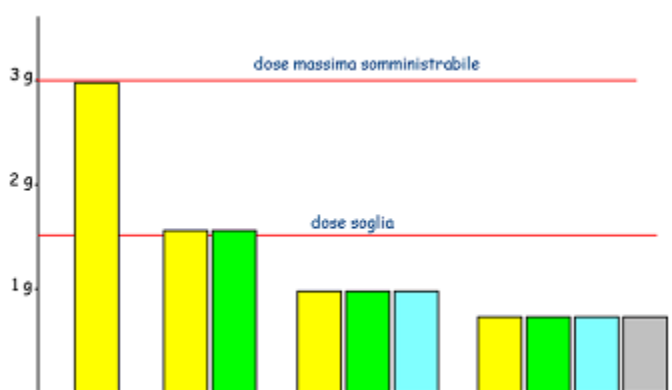
L'unico modo che il farmacista ed il pubblico hanno di mettersi al sicuro dal rischio dei fitoterapici taroccati è quello di utilizzare solo prodotti provenienti da aziende di riconosciuta serietà, evitando preparati dal costo troppo basso o dalle promesse mirabolanti.

### Le associazioni di droghe

Molto spesso gli integratori, e talvolta alcuni medicinali fitoterapici, vengono realizzati come associazione di più droghe. In alcuni casi la presenza di molte droghe viene presentata come una caratteristica positiva del prodotto.

Questi preparati multidroga presentano in genere un grave difetto: pare che nella loro progettazione non sia stato tenuto presente che i preparati fitoterapici presentano un problema che per le sostanze pure non si pone: il limite massimo materialmente somministrabile.

Se pensiamo infatti ad un preparato formulato come bustine-filtro per infusi, capiremo facilmente che in una bustina non si possono materialmente inserire più di 2 o 3 grammi di droghe. Anche nel caso di capsule di estratto secco abbiamo un limite massimo: più di 300 o 400 mg di estratto in una capsula non ci stanno. Questo significa che per ogni componente in più che aggiungiamo dovremo ridurre la quantità degli altri. Però sappiamo che per ogni componente esiste una dose soglia, al di sotto della quale si perde qualsiasi effetto (tranne la risposta allergica, che non è dose-dipendente).



La situazione è rappresentata nel grafico a lato. Immaginiamo di dover preparare delle bustine-filtro con una capacità massima di 3 g e che la dose soglia per avere un effetto sia di 1,5 g. Se abbiamo un unico componente possiamo inserirne qualsiasi quantità tra 1,5 e 3 g. Se i componenti sono due siamo già al limite perché dovremo limitarci per entrambi alla dose soglia, 1,5 g di ciascuno, ottenendo prevedibilmente un effetto minimale.

Ma già con tre componenti siamo sotto soglia per tutti e nessuno di loro eserciterà la sua azione. Figuriamoci con dodici erbe!

### Le motivazioni

In realtà il problema delle associazioni di droghe, i cosiddetti *Complex*, non è solo un problema di dose soglia; è soprattutto un problema di motivazione. La farmacologia ci insegna che non si associano farmaci tra loro se non c'è una precisa motivazione per farlo, e di queste motivazioni ne esistono solo 4.

1. Potenziare l'effetto di un farmaco con un secondo farmaco, che agisce con un meccanismo diverso. È quanto avviene nel trattamento dell'ipertensione, quando un vasodilatatore viene associato ad un diuretico. In campo fitoterapico una situazione del genere si potrebbe

realizzare, come vedremo più avanti, nell'ipertrofia prostatica benigna associando una droga come *Serenoa repens*, che agisce soprattutto a livello del testosterone, con *Urtica dioica*, che agisce di più sul versante estrogenico: le due azioni si completano a vicenda.

2. Trattare aspetti sintomatici diversi di una data sindrome. Questa è una situazione che può presentarsi nell'uso di fitoterapici; ad esempio in una sindrome premestruale in cui vi sia tanto accumulo di fluidi quanto una componente nervosa possiamo associare alla droga principale, *Vitex agnus-castus*, una droga sedativa come *Valeriana officinalis*.
3. Contrastare gli effetti collaterali di un farmaco con un altro farmaco, ad esempio nel trattamento della tosse quando si associa ad un depressore centrale (codeina) un analettico (pentetrazolo). Si tratta di una situazione che in fitoterapia non si verifica perché gli effetti collaterali dei fitoterapici sono in genere molto blandi e non è necessario appesantire l'organismo con un altro farmaco.
4. Modificare la cinetica del farmaco principale. È una situazione di interesse storico, quando per rallentare la rapida escrezione della penicillina G la si associava al probenecid, che competeva con il trasportatore di escrezione e quindi manteneva più a lungo i tassi plasmatici della penicillina.

In fitoterapia esiste un'ulteriore motivazione per formulare un'associazione, valida solo per le miscele per tisana, ed è legata al fatto che alcune droghe vanno utilizzate in quantità piccole, di qualche centinaio di milligrammi, difficilmente pesabili dall'utilizzatore; si può allora diluire la droga responsabile dell'effetto con altre droghe il cui ruolo è solo quello di eccipienti.

In realtà un tempo esisteva un'altra motivazione per associare delle droghe ed era legata al fatto che l'entità dell'attività di una stessa droga variava nel tempo, a seconda dell'origine di una partita o delle condizioni di conservazione e non esisteva il modo di prevedere la sua attività (in altre parole le droghe non erano titolate). Miscelando però tra loro più droghe che avessero lo stesso effetto grazie allo stesso meccanismo d'azione si faceva una specie di media che riduceva la variabilità della risposta. Un tipico esempio sono le miscele di droghe ad antranoidi, ancora oggi presenti sul mercato, ma prive di significato razionale in quanto oggi sono a disposizione le droghe titolate.

In generale, quando si ritiene utile utilizzare più droghe è preferibile somministrarle separatamente e non miscelarle in un unico preparato perché la somministrazione separata permette di definire meglio la posologia di ciascuna di esse.

Raramente risulta utile impiegare più di una droga e pochissime delle associazioni fitoterapiche in commercio sono razionali.

Un'associazione razionale dovrebbe comprendere:

- una droga principale, che possiede l'azione farmacologica richiesta;
- eventualmente, una seconda droga che integri l'azione della prima ma con un meccanismo d'azione diverso;
- eventualmente, una o più droghe per correggere il sapore (inutili nel caso di formulazioni in capsule).

Naturalmente le prime due droghe devono essere presenti in quantità tale da mantenere l'efficacia.

### **Un'associazione razionale**

Abbiamo citato più sopra l'associazione tra tintura di mirra e tintura di ratania prevista dalla Farmacopea per il trattamento delle lesioni alla mucosa orale (afte). In queste lesioni abbiamo in genere tre problemi distinti:

- un problema batterico;
- un problema infiammatorio;
- una componente dolorifica.

La ratania è una droga a tannini i quali, grazie alla loro azione astringente, fanno precipitare le proteine di superficie creando uno strato protettivo sulla lesione.



La mirra è una gommoresina che cola dalla corteccia di *Commiphora myrrha*, una Burseracea dell'Arabia meridionale, che contiene tra gli altri diversi derivati terpenici. Qual è il suo ruolo nell'associazione con la ratania?

Ricerche relativamente recenti hanno dimostrato che la mirra agisce su tutti e tre gli elementi delle lesioni della mucosa orale.

- Mirra possiede attività analgesica [Dolara et al.; *Nature* 1996].
- Mirra possiede attività antimicrobica nei confronti di *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *C. albicans* con MIC che variano da 0,2 a 2,8 µg/ml [Dolara et al.; *Planta med*, 2000].
- Mirra possiede attività antiinfiammatoria e contiene un triterpene più attivo dell'idrocortisone [Kimura et al.; *Bioorg Med Chem Lett*, 2001].

## **Parte Speciale**

Alla parte generale del discorso sulla Fitoterapia segue una parte speciale che riguarda le varie patologie e il come la Fitoterapia può intervenire in alcune di esse. La materia sarà ordinata in base ai vari sistemi organici del corpo e per ogni sistema verranno riassunte le caratteristiche anatomiche e fisiologiche necessarie per comprendere le eziologie delle patologie ed i possibili punti di attacco. Le varie patologie verranno affrontate come già illustrato:

- La Diagnosi, per capire cosa c'è che non va e per trovare i possibili punti di attacco. In questa sezione si presenteranno brevemente le caratteristiche principali delle varie patologie, come la sintomatologia, i meccanismi patogenetici ed i fattori favorenti.
- Droghe utilizzabili e loro principi attivi. Qui si richiameranno le principali caratteristiche farmacognostiche delle droghe considerate e si vedranno i meccanismi con cui agiscono i principi attivi
- Forme di somministrazione e posologie, cioè in quale forma si usano e a quali dosi.
- Problemi ed effetti collaterali.
- Preparati disponibili, cioè cosa c'è di pronto sul mercato e cosa si può preparare in farmacia.