



Società Italiana di Farmacia Ospedaliera
Sezione Regionale Toscana
Area Informazione Scientifica

Fitovigilanza

Dal Ricettario Magico Urbinate (XIV secolo)

Per atachare nerbi

*“Recipe gratia dei, Consolidata
maiore, erba de taglio, vince toscho
ana; fa’ polvere, incorpora con lardo
vechio,
pista et fa’ inguento...”*



Dall’Herbario Novo di Castore Durante

Della mandragora

*« Conciliat somnum, sedat
pariterque dolores Mandragoras,
et mollit Ebur; tuberculas, strumas
Discutit, et collecta ;
Iuvat serpentis ad ictus, Expellit
partus et menstrua... »*

Epatotossicità da preparati di derivazione vegetale

A cura di

**Dr. ssa D. Cervini, Dr. T. Lazzari, Dr. ssa L. Pazzagli,
Dr.ssa A. M. Calvani, Dr.ssa S. Renzi**

Area Informazione e Documentazione sul Farmaco

Coordinatore Regionale Dr. Daniela Cervini
daniela.cervini@asf.toscana.it

Coodinatore Nazionale Dr. Luciana Pazzagli
luciana.pazzagli@asf.toscana.it

www.sifotoscana.too.it

Introduzione

L'impiego delle piante medicinali dovrebbe rappresentare la fase finale di un intervento terapeutico che coinvolge tre figure di base: il paziente, il medico, il farmacista.

Dovrebbe perché troppo spesso il paziente riconosce nelle piante il rimedio "innocuo" a patologie comuni (es. tosse, coliti, cistiti, etc), e senza consultare il medico curante o il farmacista di fiducia ricorre all'automedicazione con prodotti di derivazione vegetale, non disponendo per lo più di conoscenze sulla biochimica dei componenti delle piante (elementi fondamentali per addentrarsi nel mondo della fitoterapia).

Utilizza cioè queste sostanze in modo e quantità arbitrarie, esponendosi a possibili rischi di un sovradosaggio (che potrebbe causare intossicazioni, talvolta anche gravi) o un sottodosaggio (rendendo vana l'utilità terapeutica delle piante).

Del resto anche la possibilità di reazioni avverse che derivano dalle interazioni fra droghe vegetali (contenute nei fitoterapici) e i farmaci assunti contemporaneamente dal paziente, è un altro fenomeno che non viene tenuto in considerazione dalla visione popolare secondo la quale "i prodotti a base di erbe sono innocui perché naturali".

Al tempo stesso anche per Medici e Farmacisti, tranne le debite eccezioni, la fitoterapia rappresenta un aspetto marginale nella professione quotidiana, e non sfruttano a sufficienza le potenzialità terapeutiche delle piante.

E' in quest'ottica che il Gruppo di Lavoro SIFO Informazione Scientifica della Regione Toscana, prendendo spunto dalla richiesta di un gruppo di medici di medicina generale, ha approfondito la problematica dell'epatotossicità da piante medicinali, problema rilevante per numero e gravità delle reazioni avverse verificatisi, ma purtroppo ancor poco conosciuto.

In letteratura scientifica si trovano descritti casi clinici relativi ad eventi avversi associati all'utilizzo di questi preparati di origine vegetale.

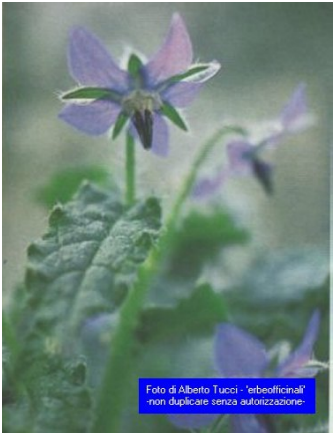
In alcuni casi (ad es. per preparazioni a base di erbe di provenienza asiatica) non è certo che la responsabilità delle reazioni avverse sia dovuta direttamente o esclusivamente ai principi attivi contenuti nelle droghe, quanto piuttosto a:



- inquinanti che potrebbero essere presenti nel preparato (come metalli pesanti, microrganismi, pesticidi, fitoestrogeni o fitoprogestinici);
- contraffazione o adulterazione con sostanze farmaceutiche (come steroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei, antiepilettici, benzodiazepine etc);
- preparazione non corretta delle materie prime.

La mancanza di una legislazione chiara e completa permette poi la commercializzazione di una miriade di prodotti fitoterapici ed integratori alimentari, contenenti anche droghe vegetali (più di 10.000 in Italia), senza che siano stati effettuati controlli sulla purezza e verifiche su efficacia terapeutica e sicurezza d'uso.

La carenza di studi clinici pubblicati non chiarisce inoltre né la frequenza con cui le piante causano danni epatici, né l'incidenza delle reazioni avverse (che risultano così sottostimate), né il meccanismo d'azione (conosciuto solo per alcuni principi attivi come alcaloidi *pirrolizidinici* o *atractilato*).

Di seguito sono elencate le piante medicinali per le quali risultano segnalazioni avverse di tipo epatico, l'impiego terapeutico comune, il tipo di danno indotto nonché il riferimento bibliografico delle informazioni riportate.

PIANTA (nome comune)	POSSIBILI IMPIEGHI	TIPO di DANNO EPATICO	FONTE BIBLIOGRAFICA
<p><i>Borago officinalis</i> L. (Borragine)</p>  <p>Foto di Alberto Tucci - "erbeofficinali" non duplicare senza autorizzazione</p>	<p>Diaforetico Diuretico Emolliente</p>	<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> che, causando ostruzione del sistema venoso epatico, possono condurre ad epatonecrosi. Le manifestazioni cliniche comprendono: dolore addominale, ascite, epatomegalia, aumento delle transaminasi seriche. La sensibilità dell'uomo all'azione tossica degli <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> è del tutto imprevedibile; in particolare, l'epatotossicità risulta più evidente negli organismi giovani rispetto agli adulti per immaturità del corredo enzimatico microsomiale dimostrata in uno studio sui ratti (Garcia, 1998). Questi alcaloidi hanno un effetto inibitore sul ciclo di Krebs, e possono provocare danni epatici gravi o letali.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. <i>Public Health Nutr</i> 2000 Jun;3(2):113-24. 2. Campanini E. <i>Dizionario di fitoterapia e piante medicinali</i>. Ed. Tecniche Nuove 1998. 3. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale</i>. Ed. Tecniche Nuove 1996. 4. Larrey D. <i>Liver involment in the course of phytotherapy</i>. <i>Presse Med</i>. 1994 Apr 16; 23(15):691-3.

<p><i>Cassia Angustifolia Vahl.</i> (Senna)</p> 	<p>Stipsi acuta</p>	<p>Anomalie nei test epatici</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. Dis. Colon Rectum. 2001. 2. Aug;44(8):1201-9. Beuers U, Spengler V, Pape GR. <i>Hepatitis after chronic abuse of senna.</i> Lancet 1991; 37:372.
<p><i>Chelidonium majus L.</i> (<i>Celidonia; erba dei porri</i>)</p> 	<p>Antispastico delle vie biliari e del tratto gastrointestinale</p> <p>Trattamento delle verruche (lattice)</p>	<p>Epatite acuta, epatite colestatica, fibrosi</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stickel F, Poschl G, Seitz HK, Waldherr R, Hahn EG, Schuppan D. <i>Acute hepatitis induced by Greater Celandine (Chelidonium majus).</i> Scand J Gastroenterol. 2003 May; 38(5):565-8. 2. Benninger J, Schneider IIT, Schuppan D et al. <i>Acute hepatitis induced by Greater Celandine (Chelidonium majus).</i> Gastroenterology 1999; 117: 1234-37. 3. Pharmacoepidemiologic Drug Safety 1998;7:S66-S69 da www.farmacovigilanza.org/fitovigilanza. 4. Strahl S et al. <i>Necrotizing hepatitis after taking herbal medication.</i> DTSCH Med Wschr 1998;123:1410-1414.

Crotalaria Retusa L.
(Crotalaria)



Epatotossicità imputata
alla presenza di *alcaloidi
pirrolizidinici* (vedi *Borago
Officinalis*)

1. Firenzuoli F. *Le insidie del naturale*. Ed. Tecniche Nuove 1996.
2. Larrey D. *Liver involment in the course of phytotherapy*. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3.


Cynoglossum Officinale L.
(Cinoglossso; lingua di cane
vellutina)






Antidiarroico
Antiemorroidale
Antispasmodico



Epatotossicità imputata
alla presenza di *alcaloidi
pirrolizidinici*
(vedi *Borago Officinalis*)


1. Firenzuoli F. *Le insidie del naturale*. Ed. Tecniche Nuove 1996.
2. Larrey D. *Liver involment in the course of phytotherapy*. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3.

<p><i>Eupatorium cannabinum</i> L. (Eupatorio; canapa acquatica)</p> 	<p>Colagogo Coleretico Diuretico</p>	<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale</i>. Ed. Tecniche Nuove 1999. 2. Larrey D. <i>Liver involment in the course of phytotherapy</i>. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3. Review.
<p><i>Heliotropium aropeum</i> (eliotropio)</p>		<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale</i>. Ed. Tecniche Nuove 1999. 2. Larrey D. <i>Liver involment in the course of phytotherapy</i>. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3
<p><i>Jin Bu Huan</i> (erba cinese)</p>	<p>Sedativo Analgesico</p>	<p>Epatiti acute/croniche, fibrosi, steatosi</p>	<p>Picciotti A. et al. <i>Chronic hepatitis induced by Jin Bu Huan</i>. J. Hepatology. 1998; 28: 165-7.</p>

<p><i>Ma-Huang</i> (erba cinese)</p>	<p>Dimagrante</p>	<p>Epatite acuta</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nadir A. et al. <i>Acute hepatitis associated with the use of a chinese herbal product, Ma-huang.</i> Am. J. Gastroenterology 1996; 91: 1436-8.
<p><i>Petasites officinalis</i> <i>Moench.</i> (Farfaraccio)</p> 	<p>Insonnia Ansia Ipertensione</p>	<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale.</i> Ed. Tecniche nuove 1996. 2. Larrey D. <i>Liver involment in the course of phytotherapy.</i> Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3.
<p><i>Piper methysticum</i> <i>Forster</i> (Kava Kava)</p>	<p>Turbe del sonno Stati ansiosi</p>	<p>Necrosi epatica, epatite colestatica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stickel F et al. <i>Hepatitis induced by Kava (Piper methysticum rhizoma).</i> J Hepatol. 2003 Jul;39(1):62-7. 2. Gow PJ et al. <i>Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containig kava.</i> Med J Aust. 2003 May 5;178(9):421-2. 3. Humberston CL et al. <i>Acute hepatitis induced by kava kava.</i> J Toxicol Clin Toxicol. 2003;41(2):109-13.

			
<p><i>Polline d'ape</i></p>	<p>Antifatica Disturbi colon Antibatterico</p>	<p>Epatite acuta (due casi: uno da polline puro, uno da polline associato a <i>Larrea tridentata</i>)</p>	<p>Shad JA et al. <i>Acute hepatitis after ingestion of herbs</i>. South Med J 1999 Nov;92(11):1095-7.</p>
<p><i>Senecio vulgaris L.</i> (Senecione)</p> 	<p>Emmenagogo Sedativo dei dolori mestruali</p>	<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale</i>. Ed. Tecniche Nuove 1996. 2. Capasso F et al. <i>Fitofarmacia. Impiego razionale delle droghe vegetali</i>. Ed. Springer 1996. 3. Larrey D. <i>Liver involment in the course of phytotherapy</i>. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3.
<p><i>Sho-saiko-to</i> (erba cinese)</p>	<p>Trattamento dell'epatite virale</p>	<p>Necrosi, fibrosi, steatosi microvescicolare</p>	<p>Itoh S. et al. <i>Liver injuries induced by herbal mdicine, syo-saiko-to (xiao-chai-hutang)</i>. Dig. Dis. Sci. 1995; 40:1845-8.</p>
<p><i>Symphytum officinale L.</i></p>	<p>Cicatrizzante</p>	<p>Epatotossicità imputata</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stickel F, Seitz HK. <i>The efficacy and safety of comfrey</i>. Public

<p>(Consolida; comfrey)</p> 	<p>Emolliente</p>	<p>alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>)</p>	<p>Health Nutr. 2000 Dec;3(4A):501-8. 2. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale</i>. Ed. Tecniche Nuove 1996. 3.</p>
<p><i>Teucrium Chamedrys L.</i> (Camedrio; Germander)</p> 	<p>Digestivo Amaro Astringente Carminativo Diuretico Dimagrante</p>	<p>Vari casi di epatite acuta, fibrosi, cirrosi. Apoptosi in epatociti di ratto. Decreto 30 maggio 2003 del Ministero della Salute (G.U. n. 185 dell'11 Agosto 2003): "E' vietato l'uso della pianta <i>Teucrium Chamaedris</i> per la produzione di materia prima farmacologicamente attiva e di medicinali per uso umano, nonché per preparazioni comunque commercializzate in</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perez Alvarez J et al. <i>Acute hepatitis due to ingestion of Teucrium chamaedrys infusions</i>. Gastroenterol Hepatol. 2001 May;24(5):240-3. 2. Stickel F, Seitz HK. <i>Liver toxicity of drugs of plant origin</i>. Z Gastroenterol. 2001 Mar;39(3):225-32, 234-7. Review. 3. Fau D et al. <i>Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes</i>. Gastroenterology. 1997 Oct;113(4):1334-46. 4. Laliberte L et al. <i>Hepatitis after the use of germander, a herbal remedy</i>. CMAJ. 1996 Jun 1;154(11):1689-92. 5. Ben Yahia M et al. <i>Chronic active hepatitis and cirrhosis induced by wild germander. 3 cases</i>. Gastroenterology Clin Biol. 1993;17(12):959-62. 6. Larrey D et al. <i>Hepatitis after germander (Teucrium chamaedrys): another instance of herbal medicine hepatotoxicity</i>. Ann. Intern. Med. 1992; 117:129-132. 7. Castot A, Larrey D. <i>Hepatitis observed during a treatment with a drug or tea containing Wild Germander. Evaluation of 26 cases reported to the Regional Centers of Pharmacovigilance</i>. Gastroenterol Clin Biol.

		<i>ambito erboristico".</i>	<p>1992;16(12):916-22.</p> <p>8. Diaz D et all. <i>Fulminant hepatitis caused by wild germander. Gastroenterol Clin Biol.</i> 1992;16(12):1006-7.</p> <p>9. Mattei A, Bizollon T, Charles JD, Debat P, Fontanges T, Chevallier M, Trepo C. <i>Liver damage induced by the ingestion of a product of phytotherapy containing wild germander. Four cases. Gastroenterol Clin Biol.</i> 1992;16(10):798-800.</p>
<p><i>Tussilago Farfara</i> (Farfara; Tussilagine)</p> 	<p>Bechico Espettorante Antinfiammatorio</p>	<p>Epatotossicità imputata alla presenza di <i>alcaloidi pirrolizidinici</i> (vedi <i>Borago Officinalis</i>).</p> <p>E' riportato in letteratura il caso di un neonato deceduto per cirrosi epatica causata dal consumo per tutta la gravidanza di una tisana a base di fanfara.</p> <p>Ratti alimentati con aggiunta di polvere di Tussilago (bottoni floreali) hanno sviluppato tumori epatici.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Campanini E. . <i>Dizionario di fitoterapia e piante medicinali.</i> Ed. Tecniche Nuove 1998. 2. Firenzuoli F. <i>Le insidie del naturale.</i> Ed. Tecniche Nuove 1996.

Piante che possono causare effetti tossici a carico del fegato per ingestione accidentale (pur non avendo un vero e proprio impiego terapeutico):

1. *Atractylis Gummifera*

Ventisei specie di questa pianta sono usate per scopi medicinali o per i chewing-gum; l'intossicazione tipicamente si verifica in primavera ed è correlata al masticare le radici di questa pianta. In meno di 24 ore dall'ingestione può verificarsi una grave lisi epatocellulare (Larrey D. *Liver involment in the course of phytotherapy*. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000 Jun;3(2):113-24).

2. *Callilepis Laureola*

Erba usata da popolazioni indigene a scopo medicinale.

Sono stati segnalati casi di danni epatici letali (Larrey D. *Liver involment in the course of phytotherapy*. Presse Med. 1994 Apr 16; 23(15):691-3. Stickel F, Egerer G, Seitz HK. Hepatotoxicity of botanicals. *Public Health Nutr* 2000 Jun;3(2):113-24).

Piante alle quali sono attribuiti effetti tossici, ma per le quali non sono disponibili dati certi,documentabili in letteratura

- ***Agrimonia Eupatoria***
- ***Aesculus Hyppocastanum***
- ***Alchemilla Vulgaris***
- ***Dryopteris Filix-mas***
- ***Echinacea***
- ***Hamamelis Virginiana***
- ***Krameria Triandra (Ratania)***
- ***Lippia Rehamannii***
- ***Lithospermum officinale***
- ***Nicotiana Tabacum***
- ***Papaver somniferum***
- ***Petroselinum Sativum***
- ***Potentilla tormentilla***
- ***Ricinus Communis***
- ***Sassafras albidum***
- ***Vaccinium myrtillus***
- ***Valeriana in associazione a Scutellaria***
- ***Vischum album***