

Commento a:**Quanto è sicura la fitoterapia? Focus sulla vitex agnus castus**

Quanto è sicura la fitoterapia? Le donne ritengono che i fitoterapici, essendo principi naturali, siano per definizione sicuri. E che, essendo usati da millenni, abbiano in questa lunga esperienza d'uso la garanzia della loro innocuità. Inoltre, le donne riportano con molta più rapidità e accuratezza gli effetti collaterali dei farmaci di sintesi che non di quelli fitoterapici [1]. È quindi possibile che un "under-reporting", uno scarso riferire gli effetti avversi in fitoterapia sia sostanziale.

I medici, invece, prima di accettare l'assioma che naturale = efficace = sicuro, **desiderano avere informazioni affidabili da un lato sul meccanismo d'azione biologico di un determinato principio attivo, dall'altro sui suoi possibili effetti collaterali**. Giustamente desiderano avere evidenze documentate anche sulla sicurezza in base al principio per cui se un fitoterapico agisce con meccanismo biologico, sarà efficace ma avrà anche qualche effetto collaterale, che è meglio conoscere, soprattutto in fasi delicate come la gravidanza, in caso di concepimento accidentale [2].

Purtroppo **uno dei limiti generali della fitoterapia è la scarsa attenzione al profilo di sicurezza**. Gli effetti collaterali non sono infatti sistematicamente riportati, né raccolti in data base nazionali, con qualche eccezione. La Germania, per esempio, che mostra una forte apertura alla fitoterapia anche dal punto di vista istituzionale, è il Paese con la maggiore attenzione alla documentazione del suo profilo di sicurezza.

Merita dunque rivedere brevemente la letteratura, prendendo a paradigma d'indagine la **Vitex Agnus Castus**. Per la sua **efficacia sulla Sindrome Premestruale** [Tab. 1] [3], e, in parte, sulla **Sindrome Disforica della fase Luteale Tardiva** (Premenstrual Dysphoric Disorder, PMDD) [4] **è uno dei principi fitoterapici più usati in ginecologia**.

La preferenza d'uso si basa sia sull'efficacia percepita dalle donne e obbiettata dai medici, sia dal dimostrato meccanismo d'azione che ne sostanzia **l'effetto biologico di modulazione, specie sul sistema dopaminergico** [Tab. 2] [5-9].

Efficacia che ne favorisce l'uso in particolare nella PMS delle **adolescenti**: le madri preferiscono infatti, ove possibile, principi fitoterapici di documentata efficacia [10].

Aspetti metodologici

Una delle **difficoltà nella valutazione degli effetti avversi in fitoterapia**, e, in particolare, sulla Vitex Agnus Castus, **riguarda la frequenza d'uso di preparazioni che utilizzano diversi principi fitoterapici**. Le **review** pubblicate sugli effetti avversi esclusivi della Vitex Agnus Castus sono finora due:

- la prima valuta gli **effetti avversi generali dell'Agnus Castus** [1]. E' stata pubblicata sul prestigioso Drug Safety. Gli Autori hanno giustamente considerato solo i dati in monoterapia (su 82 studi che riportavano anche gli effetti avversi, 24 sono stati eliminati perché la Vitex era usata in combinazione e 25 perché erano duplicazioni di altri dati) [1];
- la seconda valuta la **documentazione disponibile per accertare la sicurezza dell'Agnus Castus in gravidanza, in caso di concepimento accidentale in corso di trattamento**, attenzione sulla quale la scuola ginecologica canadese sta producendo gli studi più accurati [2].

Tabella 1. Criteri diagnostici della PMS, elaborati dall'American College of Obstetricians and Gynecologists [3]

Sintomi affettivi

- depressione
- scoppi di collera
- ansia
- irritabilità
- confusione
- ritiro dalla vita sociale

Sintomi somatici

- mastodinia
- meteorismo
- cefalea
- ritenzione idrica in mani e piedi

Per definizione, i sintomi:

- scompaiono entro il 4° giorno del flusso e non ricompaiono fino almeno al 13°;
- sono presenti in assenza di qualsiasi terapia farmacologica, di terapie ormonali o di abuso di alcool o droghe;
- si ripresentano - in modo quindi riproducibile - in due cicli valutati prospetticamente;
- la paziente riporta un danno, causato dalla PMS, dal punto di vista delle sue interazioni sociali/professionali e/o della sua performance economica.

Risultati

Dai 33 studi adeguati per **l'analisi di sicurezza generale** si evince che [1]:

- **la percentuale di effetti avversi varia tra l'1,9% e il 5%**, nel range quindi dell'effetto nocebo. Quest'ultimo indica la comparsa di effetti collaterali come espressione di un'aspettativa negativa nei confronti del farmaco, all'opposto del placebo che indica la comparsa di effetti terapeutici come espressione di un'aspettativa positiva;
- **gli effetti avversi erano usualmente di intensità lieve o moderata**;
- **la sospensione da effetti avversi** è stata minima, variando tra lo **0,9 e l'1,1%**;
- **gli effetti collaterali** più frequentemente riportati erano nausea, gastralgie, cefalea, diarrea e acne;
- questi effetti riportati da specialisti della salute di area fitoterapica riguardavano in genere **singoli case report**;
- la qualità, quantità e frequenza dei report **non consente di stabilire una relazione causale tra Vitex e effetto avverso riportato**: la paziente era spesso in terapia con altri farmaci e le caratteristiche della storia clinica o di patologia concomitanti sono raramente riportate;
- **nessuna interazione farmacologica è stata segnalata**. Tuttavia, data l'azione di tipo dopaminergico, la Vitex Agnus Castus può teoricamente interagire con altri farmaci ad azione dopaminergica, per esempio l'aloiperidolo o la metoclopramide.

La review sistematica sulla **sicurezza in gravidanza** conclude che [2]:

- **la Vitex non va usata in gravidanza o allattamento, per la mancanza di dati sicuri di innocuità**. Nelle donne in età fertile va quindi suggerito sempre un metodo contraccettivo efficace. In positivo, l'analisi del latte in donne che assumevano questo fitoterapico non ha mostrato alcuna modificazione.

Tabella 2. Vitex Agnus Castus: meccanismo d'azione sulla PMS

- Riduzione dei livelli di prolattina in fase luteale;
- inibizione della sua secrezione nei test dinamici alla metoclopramide;
- legame con i recettori dopaminergici nell'ipofisi anteriore e riduzione dei livelli di prolattina sia basali, sia dopo test dinamici con TRH o MCP;
- interazione con i recettori estrogenici di tipo beta, grazie al contenuto in flavonoidi che sono ligandi specifici per l'ERbeta, chiamati penduletina e apigenina;
- azione ipoprolattinemizzante grazie ai diterpeni dopaminergici;
- effetto sulla PMS dose dipendente.

modificato da [8]

Tabella 3. Vitex agnus castus: compliance e consistenza d'uso

- Efficacia clinica percepita dalla donna e obiettivata dal medico;
- maneggevolezza;
- ottima tollerabilità;
- minimi effetti collaterali: tra l'1,9 e il 5%;
- minima sospensione da effetti avversi: tra lo 0,9 e l'1,1%;
- preferenza per la fitoterapia rispetto ai farmaci di sintesi;
- farmaco fitoterapico percepito come più naturale;
- indicato anche nella PMS delle adolescenti.

Conclusioni

I dati disponibili indicano che la **Vitex Agnus Castus** è un **principio fitoterapico dall'ottimo profilo di sicurezza generale**. Gli effetti avversi riportati sono pochi, modesti e transitori, tra l'1,9 e il 5%. La sospensione da effetti avversi è stata minima, variando tra lo 0,9 e l'1,1%. Come unica nota d'attenzione, nelle donne in età riproduttiva, è meglio associare la Vitex ad un contraccettivo sicuro, data la inadeguata documentazione sulla sua sicurezza in gravidanza, in caso di assunzione durante un concepimento accidentale [2].

Nella PMS, la prima linea di **intervento farmacologico** può dunque orientarsi sulla **Vitex Agnus Castus**, per la sua dimostrata efficacia, per la maneggevolezza d'uso, e per l'alta compliance, grazie anche ai minimi e ben tollerati effetti collaterali. La Vitex Agnus Castus presenta infatti un ottimo profilo di sicurezza generale, già documentato, che ne spiega la soddisfazione e consistenza d'uso nella popolazione femminile. Sicurezza e consistenza d'uso che meritano di essere confermati definitivamente in studi randomizzati a lungo termine [Tab. 3].

Per saperne di più

1. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E (2005) Vitex Agnus Castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 28(4):319-332
2. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Koren G, Mills E (2008) Safety and efficacy of chastetree (Vitex agnus-castus) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 15(1):74-79
3. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (2000) Premenstrual Syndrome. ACOG Practice Bulletin
4. APA (American Psychiatric Association) (1994) Premenstrual Dysphoric Disorder. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM IV), Washington DC, American Psychiatric Association pp 715-718
5. Schellenberg R (2001) Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 322(7279):134-137
6. Rapkin A (2003) A review of treatments of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology* 28(3):39-53
7. Tesch BJ (2003) Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 188 (5):44-55
8. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D (2003) Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 10(4):348-57
9. Prilepskaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AV, Revazova FS (2006) Vitex Agnus Castus: successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 55:55-63
10. Rapkin AJ, Mikacich JA (2006) Premenstrual syndrome in adolescents: diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 3(Suppl 1):132-137



Giugno – 2008

Menopausa Contraccezione

**Interazioni con
il pianeta donna**

- Menopausa
- Sindrome premestruale
- Ostetricia



SOMMARIO

Fascicolo 1-2008

Redazione articoli a cura di Alessandra Graziottin*

MENOPAUSA

Commento a:

Aumentato rischio di deficit cognitivo o demenza in donne sottoposte a ovariectomia mono o bilaterale prima della menopausa

2

Commento a:

Disturbi del sonno correlati alla menopausa

6

SINDROME PREMENSTRALE

Commento a:

Quanto è sicura la fitoterapia? Focus sulla vitex agnus castus

11

OSTETRICIA

Commento a:

Acido folico: quanto tempo prima della gravidanza è necessario prescrivere?

15

Direttore Scientifico:

Alessandra Graziottin

Vice Direttore Scientifico:

Rocco Gallicchio

Direttore Responsabile:

Anna Gallicchio

Segreteria di Redazione:

Beatrice d'Imporzano

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 17 del 11 gennaio 2000

ISSN: 1592-6389

©smm - scientific multimedia 2006

www.smm-srl.it

a.gallicchio@smm-srl.it

Progetto grafico e impaginazione:

Graphostudio srl, Milano

Stampa:

Vigrafica srl, Monza

Realizzazione Web:

smm srl - scientific multimedia

www.theramex.it/gyneconews

gyneconews@theramex.it

Stampato in Italia, Milano

Edizione riservata Theramex SpA

per i Sigg. Medici - Fuori Commercio

Finito di stampare nel mese

di Giugno 2008

* Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica - "San Raffaele Resnati", Milano