

# L'omeopatia nei disturbi del comportamento indotti dai farmaci

## Un caso clinico

Lavoro presentato all'XI Congresso Nazionale FIAMO, Napoli 15-17 Marzo 2013

### RIASSUNTO

Introduzione - Le ADR (reazioni avverse ai farmaci) sono negli ultimi anni notevolmente aumentate in proporzione alle prescrizioni stesse. Le ADR di tipo psichiatrico sono il 4,8% delle segnalazioni, sebbene il dato sia sottostimato e spesso coinvolgano farmaci di uso molto comune. Gli effetti collaterali dei farmaci possono causare disturbi mentali che sono classificati come disturbi indotti da sostanze nel DSM IV-TR e nel prossimo DSMV

Materiali e Metodi - Viene descritto il caso clinico di una paziente in terapia allopatrica per una grave forma di allergia alle LTP (Lipid Transfer Proteins) che manifestava disturbi del comportamento caratterizzati da agitazione con iperattività con episodi di attacchi di panico e disturbi del comportamento alimentare del tipo Avoidant Restrictive Food Intake Disorder insorti dopo la somministrazione della levocetirizina, un comune antistaminico, che sono stati trattati con successo dalla terapia omeopatica a base di Apis Mellifica. Risultati - La paziente ha potuto sospendere il farmaco solo attraverso la terapia omeopatica che è stata in grado di trattare anche la patologia iniziale. Discussione - La terapia omeopatica ha trattato gli effetti collaterali della levocetirizina, oltre a rendere possibile la sospensione del farmaco stesso che è stata necessariamente effettuata in modo molto graduale per evitare l'aggravamento del quadro clinico. Apis Mellifica è stata in grado di trattare sia i disturbi comportamentali sia la patologia di cui era affetta la paziente.

Conclusioni - La terapia omeopatica a base di Apis Mellifica può essere efficace nel trattare pazienti che manifestano effetti collaterali della levocetirizina dicloridrato. La diagnosi e la terapia omeopatica degli effetti collaterali dei farmaci effettuata secondo la similitudine, principio fondamentale della omeopatia di Hahnemann, può essere molto utile nella pratica clinica omeopatica.

### PAROLE CHIAVE

Levocetirizina, antistaminici, effetti collaterali, Apis Mellifica, disturbi del comportamento, iperattività, attacchi di panico.

### SUMMARY

Introduction - In recent years the prevalence of Adverse Drug Reactions (ADR) increased dramatically, as a possible parallel result of an increase in drug prescriptions themselves. Psychiatric type ADR account for 4,8% of all reports, even though the actual figure may be well underestimated, considering they are often induced by drugs extensively used in common clinical practice. Drug induced side effects may include mental disturbances classified as substance-induced disturbances, according to DSM IV-TR and the upcoming DSMV.

Materials and Methods - We report herein the case of a patient on allopathic therapy for a severe form of allergy to Lipid Transfer Proteins (LTP) showing behavioral changes characterized by agitation and hyperactive disorder with panic attacks and an eating disorder resembling Avoidant Restrictive Food Intake Disorder. The onset of this psychiatric syndrome coincided with the administration of levocetirizine, an antihistamine currently used in clinical practice, and was treated with homeopathic therapy based on Apis Mellifica remedy.

Results - The patient could discontinue antihistamine therapy, only through administering the homeopathic remedy, which was also successful in treating the baseline allergic condition.

Discussion - Homeopathic therapy cured levocetirizine induced side effects, in addition to allowing discontinuation of antihistamine therapy itself, which was attained in a very gradual stepwise approach, in order to avoid any worsening of clinical symptoms. Apis Mellifica was able to cure both behavioral changes and the baseline allergic condition presented by the patient.

Conclusions - Apis Mellifica based homeopathic therapy can be successful in the treatment of patients showing side effects from levocetirizine dihydrochloride. Homeopathic diagnosis and treatment of adverse drug reactions, conducted according to the principle of similitude, one of the fundamentals of Hahnemann Homeopathy, can be very helpful in homeopathic clinical practice.

### KEYWORDS

levocetirizine, antihistamines, side effects, Apis Mellifica, behavior disorder, hyperactivity, panic attacks.

## INTRODUZIONE

I farmaci possono indurre disturbi di tipo psichiatrico che sono classificati tra i disturbi correlati a sostanze secondo il DSM IV-TR e anche secondo le ultime revisioni per il DSMV (1). Gli effetti collaterali dei farmaci che inducono disturbi del comportamento rientrano in questa categoria.

Le segnalazioni di reazione avverse ai farmaci di tipo psichiatrico sono il 4,8% delle segnalazioni secondo i dati della rete nazionale di vigilanza AIFA (2) e riguardano diversi farmaci di frequente utilizzo. Molti farmaci possono determinare tra gli effetti collaterali una o più modificazioni che interessano la sfera mentale e dunque essere correlati alla comparsa di disturbi del comportamento. Alcuni effetti collaterali che interessano le funzioni psichiche come la possibile modificazione dello stato di vigilanza e dell'attenzione sono estrema-

mente frequenti tanto da essere segnalati in un paragrafo a parte nelle schede tecniche dei farmaci stessi. Da un punto di vista omeopatico ciò corrisponde al fatto che i farmaci possono determinare quelli che in termini omeopatici vengono considerati veri e propri sintomi mentali che è importante poter riconoscere per poter comprendere il percorso terapeutico più indicato per il singolo paziente. I farmaci possono anche contribuire ad una modificazione del miasma del paziente ed a far comparire quella che viene definita una rotazione miasmatica e in ogni caso rendono ancora più complesso l'intreccio miasmatico del paziente. Secondo Hahnemann, infatti, le potenze croniche non omeopatiche possono aggiungere alla malattia primitiva dei mali nuovi ancor più difficili da curare (3). Pertanto è estremamente importante saper riconoscere la comparsa di sintomi mentali omeopatici comparsi dopo assunzione di farmaci e nel trattamento omeopatico poter disporre di rimedi omeopatici che possano essere utili come rimedi specifici per le eventuali reazioni morbose indotte dai singoli farmaci. Non sempre i rimedi omeopatici che vengono utilizzati in modo aspecifico per l'eccesso di terapie allopatriche sono in grado di recuperare a pieno la reazione della forza vitale. Come omeopati ci troviamo spesso nella situazione di dover purtroppo considerare il paziente come globalmente non curabile senza possibilità di avviare un reale processo di guarigione trattandolo solo con una sorta di palliazione dei sintomi seppur con rimedi omeopatici. Al contrario, per alcuni dei pazienti la possibilità di identificare le singole "malattie" indotte da farmaci e di disporre di rimedi omeopatici per poter trattarle in modo specifico, apre una prospettiva differente che potrebbe aiutare la difficile arte del medico omeopata nel recuperare alla salute i pazienti in terapia allo-

patica aiutando a districare l'intreccio miasmatico descritto da Hahnemann nei casi complessi in terapia allopatrica. Sintomi mentali simili a quelli descritti nelle materie mediche omeopatiche possono essere indotti da farmaci di uso molto comune. Ad esempio nella scheda tecnica del metilprednisolone (4), uno dei più comuni cortisonici, viene riportato che *I corticosteroidi possono dar luogo ad alterazioni psichiche quali: euforia, insonnia, instabilità emotiva, cambiamenti di personalità, gravi depressioni fino a manifestazioni francamente psicotiche. Inoltre, una instabilità emotiva preesistente o tendenze psicotiche possono essere aggravate dai corticosteroidi.*

Nella scheda tecnica della levofloxacina (5), un antibiotico di frequente utilizzo viene riportato che *Nei pazienti che assumono chinoloni, inclusa la levofloxacina, sono state riportate reazioni psicotiche. Queste, in casi molto rari, sono progredite a pensieri suicidi e comportamenti autolesivi, talvolta dopo soltanto una singola dose di levofloxacina come anche è riportato nella stessa scheda tecnica tra gli effetti collaterali la possibile comparsa di allucinazioni. Si può notare dunque che disturbi del comportamento possono scaturire dopo la somministrazione di farmaci di uso molto comune con la comparsa da un punto di vista omeopatico di veri e propri sintomi mentali.*

Il caso clinico presentato è quello di una paziente affetta da allergie alle LTP in terapia antistaminica con comparsa di disturbi del comportamento insorti dopo l'inizio della terapia allopatrica.

La allergia alle LTP è una delle sindromi allergiche caratterizzate dalla reazione crociata tra allergeni alimentari e pollini. Le LTP o Lipid Transfer Proteins (6) sono delle proteine molto diffuse in natura che sono così chiamate per la loro capacità di trasferire fosfolipidi a livello delle membrane esterne. Sono panallergeni presenti nei semi, nella frutta con

semi e con nocciolo, e in numerosi vegetali. Oltre ad intervenire nella produzione della cuticola esterna sono soprattutto proteine di difesa che si sono selezionate evolutivamente per la loro azione contro numerosi aggressori esterni inclusi batteri e funghi patogeni (7). I livelli dell'mRNA per i loro geni sono aumentati in caso di infezioni fungine. Sono inoltre resistenti alla cottura e alle proteasi digestive inclusi gli enzimi digestivi oltre ad essere resistenti ai processi industriali di preparazione delle bevande ed alimenti (sono ad esempio presenti nella birra e nei succhi di frutta oltre che nelle arachidi e noccioline). Sono responsabili di molte patologie allergiche crociate sistemiche anche gravi e di difficile controllo essendo così diffuse in natura. La sensibilizzazione può avvenire facilmente per via orale nei soggetti predisposti con i numerosi cibi in cui sono presenti (mela, pesca, lattuga, tuberi, mais, spinaci, etc.) oltre che per via inalatoria (sono per esempio presenti nei pollini di betulla e di altre piante) dando luogo successivamente a reazioni allergiche particolarmente severe in caso di successivo contatto con allergeni omologhi.

I pazienti che si sono sensibilizzati con queste proteine devono essere molto cauti nella loro alimentazione per il rischio di reazioni crociate che possono scatenare le sindromi. La eliminazione della buccia della frutta come nel caso della pesca può ridurre ma non eliminare la allergenicità pur essendo le proteine maggiormente localizzate sulla superficie esterna.

## MATERIALI E METODI

Si riporta un caso clinico di allergia alle LTP che presentava disturbi del comportamento con una sindrome ansiosa caratterizzata da irrequietezza ed agitazione che erano insorte dopo

l'assunzione di un farmaco antistaminico, la levocetirizina, e che è stato possibile trattare con il criterio della similitudine attraverso un rimedio, Apis Mellifica che presenta molti sintomi che corrispondono agli effetti collaterali e alle reazioni avverse segnalate per il farmaco.

Attraverso tale caso clinico si esaminerà in dettaglio il rapporto di similitudine tra gli antistaminici ed il rimedio omeopatico Apis Mellifica confrontando quanto riportato nella letteratura scientifica sugli effetti collaterali e sulle segnalazioni di reazioni avverse degli antistaminici con le materie mediche del rimedio.

Applicando il principio della similitudine per la terapia degli effetti collaterali del farmaco in modo specifico si evidenzierà come tale principio universale si applichi anche ai farmaci allopatrici e permetta di trattare con successo dei casi complessi.

## RISULTATI CASO CLINICO

Paziente di 45 anni, di sesso femminile, affetta da allergia alle LTP che si manifesta con reazioni allergiche gravi che hanno richiesto ripetutamente l'invio al PS per terapia d'urgenza in condizioni di shock anafilattico.

La paziente ha iniziato la sua storia clinica circa dieci anni prima con la comparsa del primo episodio di reazione allergica. Dopo un periodo di relativo benessere, circa tre anni fa ha avuto un peggioramento delle condizioni cliniche per la comparsa di ripetuti episodi di reazioni allergiche gravi che hanno reso necessario più volte il ricorso al PS, in seguito alle quali è stata fatta diagnosi tramite consulenza specialistica allergologica di allergia alle LTP, da allora è in terapia continua con la levocetirizina, un antistaminico. Le analisi

del 09/06/2009 evidenziavano PRIST IgE con valori di 156, LTP (pru p3) 13.00 (v.n. 00.00-00.35).

Durante la terapia con l'antistaminico si manifesta una agitazione con irrequietezza per cui è sempre costantemente in movimento e in attivazione. Non prende più caffè da circa due anni e mezzo, quando dopo un caffè espresso al bar si scatenò un attacco di panico che la ha allarmata molto in cui non riusciva a controllare la situazione. Poche ore di sonno. Fa le cose molto velocemente e sbrigativamente. Pulisce la casa più volte. Mi dice che deve farlo altrimenti se si ferma aumenta l'ansia. Deve fare tutte le cose di fretta e mi dice che *va a tremila*. Ha parestesie alle mani e talvolta le cadono gli oggetti quando è nelle sue occupazioni frenetiche.

Essendo numerosi gli alimenti a cui è potenzialmente allergica è diventata progressivamente molto selettiva nella alimentazione riducendo notevolmente l'introito calorico e diminuendo il suo peso. Rispetto al cibo, che viene visto come pericolo, inizia anche a manifestare un disturbo del comportamento alimentare del tipo *Avoidant Restrictive Food Intake Disorder*. Mi dice che non può sospendere l'antistaminico in quanto ha provato a farlo in piena estate, ma ad ogni tentativo subentravano vertigini con tendenza a svenire e un prurito intenso.

Non accetta alcuna terapia nemmeno omeopatica che derivi da vegetali o animali e pertanto mi richiede se sia possibile curarla con rimedi minerali. Soffre anche di sinusite frontale destra e di cervicalgia.

Dato che erano presenti anche sintomi quali sudorazione alla testa con fredolosità, specialmente alla testa e ai piedi, non potendo stare senza cappello e sciarpa durante l'inverno e non tollerando l'aria condizionata d'estate, considerando anche le notevoli difficoltà alimentari con assimilazione

molto scarsa dei pochi alimenti che si concedeva, inizia la terapia con SILICEA 1-3 LM cure capsule.

05/03/12 - Molto meglio dal punto di vista alimentare; mangia di più e tollera molto meglio alimenti che prima davano problemi. Meglio la sinusite, la cefalea, e i dolori cervicali. Non sentiva più così freddo. Sopporta meglio il freddo asciutto e non ha più avuto freddo alle estremità. Persiste però l'irrequietezza e l'agitazione. Prosegue la terapia con SILICEA 4-6 LM cure capsule.

16/04/12 - Sta andando meglio; ha progressivamente introdotto altri alimenti e tollera maggiori quantità di cibo senza avere problemi. Però è ancora agitata ed irrequieta. SILICEA 9 LM un tubo dose a settimana.

08/5/12 - Lieve peggioramento. La situazione clinica non migliora ulteriormente ma tende a tornare indietro. Peggiora la irrequietezza e la agitazione. Penso che ci sia uno sbarramento dovuto all'antistaminico. Consiglio di provare a sospendere l'antistaminico introducendo HISTAMINUM 7 CH tre granuli per due volte al dì e scalando e poi sospendendo l'antistaminico stesso. Ritorna a SILICEA 6 LM un tubo dose a settimana.

23/05/12 - Con Histaminum 7 CH non riesce a sospendere l'antistaminico, è riuscita solo a ridurre la dose prendendo una compressa di levocetirizina a giorni alterni ma non appena prova a sospendere compaiono vertigini e prurito. La lingua è gonfia con impronta dei denti, l'ugola è rosea. Ha la sensazione di avere formicolio ed addormentamento della parte intorno agli occhi, con gonfiore periorbitale maggiormente a destra. HISTAMINUM 15 CH tre granuli per due volte al dì e in caso di bisogno.

04/06/12 - Nulla di fatto. Appena prova a sospendere l'antistaminico si sente male vertigini, parestesie e prurito. La lingua è ancora gonfia ed improntata e faringe gonfia e roseo. Gli dico di provare con HISTAMINUM MK tre granuli per due volte al dì.

14/06/12 - È arrivata ad utilizzare mezza compressa e poi un quarto di compressa a giorni alterni di levocetirizina, ma non riesce a sospendere del tutto. A questo punto la convinco ad utilizzare APIS MELLIFICA 30 CH tre granuli per tre volte al dì

25/06/12 - Riesce a sospendere l'antistaminico con la terapia con Apis mellifica che permette la scomparsa anche dei sintomi di irrequietezza e di agitazione che erano presenti da circa tre anni. Molto più calma e tranquilla. La lingua è ritornata nella norma e non più così gonfia. Scomparse le vertigini e le parestesie. Si verifica un netto miglioramento generale ed anche i sintomi della sindrome di allergia alle LTP con tale rimedio sono sotto controllo. Prescrizione APIS MELLIFICA MK tubo dose + 35 K

23/07/12 - Si alimenta poco, dolori allo stomaco, freddolosità nonostante il caldo. Non tollera l'aria condizionata. Riprende Silicea 30 LM tre gocce al dì in plus. Continua la terapia stando bene e progressivamente può inserire sempre nuovi alimenti senza avere problemi e si concede anche gelati alla frutta che prima non poteva assolutamente mangiare. Mi racconta nell'ultima visita che circa dieci anni prima in Sardegna era stata punta da un ape ad un piede e che si era gonfiato notevolmente ed aveva dovuto ricorrere allora a cortisonici ed antistaminici mentre era capitato di essere ripunta da un ape nel periodo in cui era in terapia con Apis Mellifica senza avere problemi.

## DISCUSSIONE

Gli antistaminici possono determinare sintomi che rientrano negli effetti collaterali o reazioni avverse al farmaco, che sono classificabili da un punto di vista omeopatico come effetti enantiopatici e effetti allopatrici veri e propri.

*Effetti enantiopatici degli antistaminici*  
L'effetto enantiopatico descritto da Hahnemann si verifica quando un farmaco, che ha una sua azione primaria, determina una reazione contraria ed opposta da parte della forza vitale dell'organismo. Ebbene gli antistaminici, di frequente uso per le manifestazioni allergiche, possono determinare essi stessi delle reazioni allergiche. Queste reazioni si verificano sia per somministrazioni topiche che orali (1). Come afferma il Goodman-Gilman per le somministrazioni topiche *la dermatite allergica non è un evento raro*, ma anche per somministrazioni orali si possono verificare reazioni allergiche riportate in letteratura (2). Anche per la levocetirizina vi sono stati casi di reazioni allergiche (3), (4). Tutto ciò conferma le parole di Hahnemann quando afferma nel § 63 e 64 dell'Organon che alla azione primaria del farmaco la Forza Vitale tenta di opporre la sua stessa energia in una condizione clinica opposta.

*Effetti allopatrici degli antistaminici*  
Oltre a questo vi sono gli effetti allopatrici propriamente detti - i sintomi "omeopatici" del farmaco - che corrispondono agli effetti collaterali e alle reazioni avverse che specialmente nella fase IV di vigilanza postmarketing, emergono dall'utilizzo su larga scala del farmaco quando coinvolge in modo ampio le persone più sensibili al farmaco stesso. Di questi effetti tratteremo in modo ancor più dettagliato quelli che possono coinvolgere il comportamento.

*I sintomi "omeopatici" degli antistaminici*  
Sebbene gli antistaminici a partire dalla seconda generazione non passano che in maniera trascurabile la barriera ematoencefalica, tuttavia sono riportati in letteratura segnalazioni di effetti collaterali e reazioni avverse che riguardano il sistema nervoso centrale. Esiste uno studio effettuato di medicina aerospaziale della Royal Air Force School of Aviation Medicine che è estremamente interessante poiché presenta, pur con tutte le differenze del caso, delle similitudini con i proving omeopatici in quanto effettuato su persone sane in doppio cieco per stabilire la comparsa di sintomi che potessero influenzare la vigilanza durante la somministrazione del farmaco antistaminico cetirizina (5). Questo studio conclude che la cetirizina non è del tutto libera da attività sul sistema nervoso centrale anche a range terapeutici per cui ne sconsiglia la somministrazione ai piloti di aereo. Essa ha determinato nei volontari sani una diminuzione della latenza di addormentamento, un aumento della sonnolenza diurna valutata attraverso la Stanford Sleepiness Scale e una diminuzione della performance in attività che richiedono vigilanza ed attenzione attraverso strumenti di valutazione come la visual vigilance task o la digit symbol substitution. Questo evidenzia come in pazienti sensibili potrebbero verificarsi sintomi che derivano dall'assunzione di un farmaco che non sono pienamente comprensibili con l'arrivo di adeguate concentrazioni del farmaco stesso attraverso un meccanismo recettoriale e che presenterebbero delle analogie con i sintomi che compaiono nei provers durante un proving omeopatico. La sonnolenza è un effetto collaterale caratteristico degli antistaminici tanto che sono stati utilizzati anche come ipnoinducenti ed anche nel Goodman-Gilman (6) si af-

ferma che alcuni pazienti sensibili possono avere beneficio in tale utilizzo. Gli studi di medicina aerospaziale evidenziano che la somministrazione di un antistaminico descritto come non sedativo e che non passa in modo significativo la barriera ematoencefalica tuttavia può determinare la comparsa di effetti centrali su volontari sani, molto simili ai cosiddetti “sintomi omeopatici” e che non dipendono completamente dall’arrivo di concentrazioni adeguate di farmaco su un target recettoriale.

#### *Effetti collaterali degli antistaminici e disturbi del comportamento*

Gli antistaminici che sono farmaci di frequente utilizzo specialmente nelle sindromi allergiche come la allergia alle LTP, possono determinare diversi effetti collaterali e reazioni avverse ai farmaci che potrebbero riflettersi nel comportamento. Gli antistaminici, in particolare quelli di prima generazione, come riportato nel Goodman-Gilman (7), possono sia stimolare che deprimere il sistema nervoso centrale. L’effetto stimolante, che si è manifestato nel caso clinico, si verifica occasionalmente con dosi convenzionali con sintomi quali agitazione, nervosismo ed insonnia (8). Tale effetto, inoltre, è possibile in caso di sovradosaggio specialmente nei bambini nei quali può dar luogo a convulsioni (9). Sebbene gli antistaminici a partire dalla seconda generazione, non dovrebbero raggiungere concentrazioni nel sistema nervoso tali da determinare effetti recettoriali descritti, per un passaggio trascurabile della barriera ematoencefalica, tuttavia sono segnalati in letteratura effetti collaterali del sistema nervoso centrale anche per le molecole di generazione successiva alla prima (10). Anche nella ultima edizione del Goodman-Gilman si segnala che il Consensus Group on New Generation

Antihistamines ha concluso che nessuno degli antistaminici attualmente disponibili può essere classificato come vero farmaco di terza generazione e come tale totalmente privo di effetti sul sistema nervoso centrale (11).

In ogni caso tra gli effetti collaterali degli antistaminici (12) sono presenti euforia, nervosismo, insonnia e tremore.

Esiste una sindrome da avvelenamento acuto (13) caratterizzata da soprattutto da sintomi di attivazione del sistema nervoso centrale quali allucinazioni, eccitazione, atassia, scoordinamento, atetosi e convulsioni con una possibile progressione dei sintomi che può arrivare fino al coma e al collasso cardiocircolatorio con exitus. Gli antistaminici di prima generazione assunti dalle madri che allattano possono causare nel bambino sintomi quali irritabilità, insonnia e depressione respiratoria (14). L’utilizzo nei bambini di prodotti farmaceutici da banco per la tosse ed il raffreddore contenenti una miscela di antistaminici, decongestionanti, antitussivi ed espettoranti è stato associato a seri effetti collaterali e a eventi fatali, tanto da indurre la FDA nel 2008 alla raccomandazione di non usarli sotto i due anni di età ed è in corso una revisione della sicurezza di questi prodotti da parte della FDA nella fascia di età tra i due e i dodici anni (15). Inoltre la niazina, il cui prodotto farmaceutico è stato ritirato dal commercio (16), è un antistaminico che veniva utilizzato sotto forma di sciroppo in pediatria per i disturbi del sonno in soggetti con agitazione psicomotoria e che poteva determinare tra gli effetti collaterali la eccitazione paradossa.

#### *I recettori antistaminici H3 del sistema nervoso*

Nel nostro organismo vi sono quattro tipi di recettori antistaminici. Mentre i recettori H1 costituiscono il bersaglio dei farmaci antistaminici, essendo frequentemente coinvolti nelle reazioni

allergiche, vi sono altri recettori che svolgono ruoli molto importanti. Oltre ai recettori H2 che sono coinvolti nella secrezione gastrica vi sono i recettori H3 che svolgono la loro attività prevalente a livello del sistema nervoso centrale. L’istamina svolge il ruolo di neurotrasmettitore a tale livello. I recettori H3 sono presenti ubiquitariamente a livello cerebrale e sono particolarmente concentrati a livello ipotalamico e dei gangli della base oltre ad essere presenti nella corteccia e nell’ippocampo. Dalle strutture ipotalamiche del nucleo tuberomammillare i neuroni istaminergici sono collegati con diversi centri nervosi e con la formazione reticolare e sono una sorta di pacemaker dello stato di attivazione dell’organismo (17). Il sistema neuronale istaminergico svolge un ruolo importante nel regolare il ritmo sonno/veglia e nel controllo dello stato di attivazione del sistema nervoso centrale (18). Il rilascio di istamina aumenta la frequenza di depolarizzazione delle cellule nervose della corteccia cerebrale. I neuroni istaminergici dei centri ipotalamici sono ad alto livello di attività durante la veglia mentre diminuiscono la loro attività durante il sonno. L’istamina pertanto è coinvolta nello stato di veglia e di attenzione oltre che per la regolazione dell’appetito. Non stupisce dunque che alcuni degli effetti collaterali degli antistaminici possano determinare sintomi che coinvolgono i disturbi del comportamento. L’istamina svolge comunque un ruolo neurotrasmettitoriale importante nel sistema nervoso centrale. I recettori H3 sono presenti oltre che nei neuroni istaminergici anche in neuroni noradrenergici, serotoninergici, gabaergici, glutaminergici oltre che nelle fibre C sensoriali come recettori presinaptici, avendo numerosi effetti a livello centrale. I suddetti diversi tipi di neuroni

presentano recettori per l’istamina nel versante presinaptico modulando in tal modo la secrezione di altri neurotrasmettitori. Molte sostanze dotate di attività farmacologica intensa su centri importanti del sistema nervoso centrale hanno una azione sui recettori antistaminici. Ad esempio l’antipsicotico atipico clozapina è un efficace antagonista del recettore H1, debole antagonista del recettore H3, agonista del recettore H4 del ratto, mentre molti neurolettici sono antagonisti dei recettori H1 e H2 anche se non è chiaro quale ruolo abbia la azione sui recettori antistaminici negli effetti antipsicotici di tali farmaci (19). Le molecole antagoniste dei recettori H3 sono allo studio per la ricerca di ulteriori farmaci in neuropsichiatria. Gli antagonisti H3 attivano i neuroni istaminergici dell’ipotalamo e in esperimenti sull’animale inducono uno stato di veglia a spese del sonno sincronizzato. Aumentano la capacità di apprendimento e sono allo studio per la loro possibile futura applicazione in sonnolenza patologica diurna e nel danno cerebrale minimo. Sebbene ancora non vi siano molecole autorizzate in commercio tuttavia vi sono diverse molecole che agiscono sui recettori H3 che sono potenzialmente utili (20) anche in patologie che riguardano l’attivazione del sistema nervoso centrale quali la sindrome ADHD e i disordini del sonno oltre che nella schizofrenia (21)

#### *Altri effetti collaterali*

Un altro effetto collaterale piuttosto frequente degli antistaminici, secondo il Goodman-Gilman il secondo per frequenza, (22) riguarda l’apparato gastrointestinale con la comparsa di sintomi quali inappetenza, nausea, vomito ed epigastralgia. Effetti che vanno tenuti presenti nei pazienti che hanno già delle difficoltà ad alimentarsi per le allergie crociate come nel caso delle al-

lergie alle LTP. Per quanto riguarda l’apparato gastrointestinale i recettori H2 istaminici presenti nella mucosa gastrica sono tra i principali regolatori della secrezione gastrica stessa tanto che sono utilizzati dai farmaci antiH2 antistaminici come antisecretori. I recettori H3 sono presenti anche in cellule simili alle cellule enterocromaffini dello stomaco dove inibiscono la secrezione di istamina indotta dalla gastrina, riducendo la secrezione gastrica. Inoltre, esiste anche a livello centrale un ruolo dell’istamina come neurotrasmettitore che coinvolge il comportamento alimentare. Infatti i recettori H3 ipotalamici sono coinvolti nella regolazione della sensazione di sazietà e di fame (23) Dunque esistono diversi meccanismi che coinvolgono l’istamina e che interessano la regolazione dell’apparato gastrointestinale. La ciproptadina (24) ad esempio è un antistaminico, di cui veniva sfruttato off label nella pratica clinica il suo effetto sull’appetito soprattutto in pediatria. Oltre ai possibili effetti gastrointestinali vi sono molti altri possibili effetti collaterali degli antistaminici che permettono di identificare ancor più precisamente le possibili ulteriori sfere d’azione del farmaco, alcuni dei quali sono trattati successivamente in relazione al caso clinico oltre ad essere oggetto dei nostri studi in modo globale per la comparazione con i rimedi omeopatici così come per gli altri farmaci.

#### **LA SIMILITUDINE TRA IL RIMEDIO APIS MELLIFICA E GLI ANTISTAMINICI.**

Gli antistaminici possono determinare in pazienti sensibili degli effetti collaterali o reazioni avverse che potrebbero essere considerati sintomi “omeopatici”, vale a dire dei sintomi patogenetici che derivano da una sensibilizzazione alla sostanza, che rispon-

dono bene al rimedio Apis Mellifica. Innanzitutto nel rimedio omeopatico di partenza Apis mellifica vi è una considerevole quantità di istamina. Inoltre vi sono anche concentrazioni elevate di un peptide noto come MCDP (Mast Cell Degranulating Peptide) che promuove la liberazione di istamina dai granuli dei mastociti, che rappresentano uno dei principali depositi di istamina nell’organismo (25).

Oltre alla istamina, sono molte le similitudini tra i possibili effetti collaterali degli antistaminici e i sintomi patogenetici di Apis Mellifica.

#### *Iperattivazione*

La irrequietezza e lo stato di attivazione del sistema nervoso centrale sono tra i possibili effetti collaterali degli antistaminici. Tra gli effetti collaterali segnalati nella scheda tecnica della levocetirizina, infatti, vi sono: agitazione, aggressività, confusione, allucinazioni, insonnia, tic. (26) Come descritto in precedenza il sistema istaminergico del SNC controlla l’alternarsi sonno veglia attraverso un delicato equilibrio dei neurotrasmettitori cerebrali tra i quali l’istamina svolge un ruolo fondamentale. Il sistema istaminergico cerebrale, infatti, controlla il livello di funzionamento generale e lo stato di attivazione del cervello piuttosto che la trasmissione delle singole informazioni. Ad esempio si è riscontrato che l’istamina aumenta la risposta delle cellule piramidali ad impulsi eccitatori (27), ed aumenta la frequenza di “sparo” delle cellule piramidali CA3 della corteccia cerebrale.

La iperattivazione del sistema nervoso centrale, come descritto potrebbe essere correlata anche legata alla presenza dei neuroni istaminergici ipotalamici che, come descritto, sono una sorta di pacemaker del ritmo sonno/veglia e dello stato di attivazione o riposo del sistema nervoso centrale. Gli antista-

minici così come possono dare sonnolenza, in individui sensibili possono dar luogo alla comparsa di agitazione ed irrequietezza. Apis Mellifica nelle materie mediche presenta sintomi molto simili. Clarke riporta: *molta inquietudine e nervosismo...terribile inquietudine...impegnato, irrequieto, cambia continuamente la sua occupazione* (28). Hering riporta: *“very busy, restless, changing kind of work... constantly, busily engaged .doing this or that, but do nothing right”* (29). Nel caso clinico si era avuta una analoga irrequietezza che aveva portato anche ad una estrema agitazione e nervosismo in cui la paziente raccontava che non aveva il controllo della situazione e che doveva fare qualcosa e che non riusciva a fermarsi altrimenti subentrava un'ansia difficilmente controllabile. Per Vermeulen Apis è: *“Irritabile, nervoso, persona agitata, difficile da soddisfare: molto occupato, occupazione inconcludente, fa molte attività ma non persevera in nulla. Vuole soluzioni pratiche e veloci ai problemi”*(30) Kent descrive Apis come: *“Agitato, senza riposo, cambia spesso qualità di lavoro”*(31)

#### Torpace e goffaggine

Anche il torpace e la sedazione si possono riscontrare in Apis Mellifica. In Hering: *Dullness of mind. Difficult of thinking* (32) Allen riporta (33): *Inability to think clear and express himself, she was partially conscious...it seems to her as if she did not know what to do..her head feels so stupid.*

Tale sedazione può produrre oltre alla confusione anche al rallentamento dei riflessi e alla incoordinazione motoria (34). Come si evidenzia nelle materie mediche la goffaggine è un altro sintomo caratteristico di Apis Mellifica. Essa può determinare una caduta degli oggetti dalle mani con difficoltà ad eseguire dei compiti che richiedono una vigilanza ed una attenzione specifica. Gli antistaminici ovviamente hanno la sedazione

come principale effetto collaterale. Clarke (35) riporta ad esempio: *Il paziente è impacciato, fa cadere le cose e ride come uno stupido.* Hering (36) riporta: *Breaking things; let everything fall out of his hands.* Dunque anche questo particolare tipo di sedazione con rallentamento dei riflessi può essere un sintomo di Apis Mellifica. Nel caso clinico la paziente presentava tale goffaggine nel muoversi e riferiva che mentre faceva diverse cose non era raro che cadessero gli oggetti dalle mani oltre a presentare parestesie e disestesie agli arti superiori. Come riferito in precedenza nella ricerca di medicina aeronautica e spaziale anche gli antistaminici di seconda generazione come la cetirizina possono determinare difficoltà nell'eseguire compiti che richiedono vigilanza e destrezza (37).

#### Secchezza delle fauci e assenza di sete

La secchezza delle fauci è un altro classico effetto collaterale degli antistaminici riportato anche per la levocetirizina (38). La paziente aveva un gonfiore della lingua con impronte dei denti con tale secchezza e nonostante questo non aveva sete. Come ben noto l'assenza di sete è uno dei sintomi caratteristici di Apis Mellifica. *Lingua secca, gonfia, infiammata con incapacità a deglutire, mancanza di sete con il caldo* riporta Clarke (39). Molto interessante è anche il fatto che recettori H3 istaminergici siano presenti a livello ipotalamico dove è presente il centro della sete che regola la sensazione della sete.

#### Cefalea

I recettori H2 antistaminici, che svolgono funzioni legate alla secrezione gastrica e digestiva a livello gastrointestinale, sono presenti anche a livello del sistema nervoso centrale dove hanno importanti funzioni nel sistema di vascolarizzazione cerebrale essendo situati a livello perivascolare cerebrale (40) In tali sedi i recettori H2

sono in grado di modulare la permeabilità dei vasi nel versante cerebrale della barriera ematoencefalica intervenendo nei meccanismi di formazione dell'edema cerebrale (41). Sono, infatti in grado di vasodilatare le arterie della pia madre meningea determinando un accumulo di AMPciclico nelle cellule della muscolatura liscia di tali arterie (42). Esiste un complesso sistema di controllo della permeabilità vasale e della formazione dell'edema che dipende in gran parte dall'istamina. Infatti in animali da esperimento l'infusione di istamina a livello cerebrale determina la comparsa di un aumento della permeabilità capillare e la comparsa di edema cerebrale. L'istamina è presente anche nei mastociti perivasali che attraverso il rilascio di istamina determinano vasodilatazione ed aumento della permeabilità vasale. Al contrario l'attivazione del sistema istaminergico neuronale cerebrale determina una riduzione dell'edema (43). Un sintomo clinico caratteristico in cui Apis dimostra la sua utilità e che è riportato in ogni materia medica è l'edema cerebrale con congestione delle meningi. Secondo Kent (44): *Apis produce una infiammazione delle membrane del cervello.* Hering (45) descrive il suo uso nell'idrocefalo e nella meningite incipiente. Sebbene la paziente non avesse patologie del genere tuttavia presentava una cefalea con caratteristiche vasomotorie che potrebbero essere collegate al sistema di controllo della vasodilatazione delle membrane che avvolgono il cervello e che come descritto sono notevolmente influenzate dal controllo istaminergico. La cefalea vasomotoria della paziente peggiorava con il caldo e migliorava con il fresco, spesso necessitando di docce fredde per migliorare la situazione, come avviene normalmente in Apis Mellifica. Kent (46) ad esempio riporta che Apis *prova il bisogno di bagnarsi in acqua fredda.*

#### Disturbi oculari e visivi

I disturbi visivi sono possibili effetti collaterali della levocetirizina. (47) Apis presenta molti sintomi a livello degli occhi e della vista. Kent (48) descrive: *Apis è un eccellente rimedio per gli occhi...Quando lo stato flogistico è acuto si accompagna a edema delle palpebre, superiori e inferiori al tempo stesso, e a volte tutto il volto presenta un edema come quello che ci si potrebbe aspettare dopo la puntura di un'ape...I disturbi si aggravano se il paziente fissa oggetti bianchi o guarda la neve... Disturbi oculari cronici che si aggravano guardando un camino acceso e col calore che ne irradia, il paziente ha bisogno di applicazioni fredde.* La paziente presentava spesso edema delle palpebre con gonfiore della zona perioculare con fotofobia migliorata da applicazioni fredde e peggiorata dal calore. Soprattutto in estate la situazione era molto difficile in quanto si instaurava anche un dolore con difficoltà visive senza la presenza costante di occhiali con lenti scure e necessita di continue applicazioni fredde.

#### La nausea e i disturbi gastrici, inappetenza

Come descritto in precedenza secondo il Goodman-Gilman i disturbi gastrointestinali sono al secondo posto tra gli effetti collaterali più frequenti degli antistaminici (49) con sintomi quali inappetenza, nausea, vomito, epigastralgia. Dal momento che la paziente aveva già difficoltà ad alimentarsi data la presenza di numerose possibili allergie crociate alimentari per la sindrome di allergia alle LTP. Alla particolare inappetenza con rifiuto del cibo avrebbe potuto contribuire l'effetto collaterale del farmaco. Tale inappetenza si manifestava con caratteristiche simili al disturbo del comportamento alimentare noto come *Avoidant Restrictive Food Intake Disorder* secondo le ultime classificazioni DSM V (50) in cui si ha un evitamento del

cibo e del mangiare che sorge da una condizione clinica diversa rispetto alla anoressia e che è una sorta di paura del cibo che può originare da episodi di pericolo o di shock correlati con il mangiare e che portano ad un evitamento con perdita di peso e di nutrienti nella alimentazione stessa. Secondo Kent (51) *In Apis riscontriamo vomiti, nausea, conati con vomito e una grande ansia. Vomito biliare e di ogni alimento ingerito. Vomito di liquidi amari o aspri. Apis provoca l'indolenzimento e la rigidità di tutto l'addome e degli ipocondri.*

#### Le manifestazioni allergiche enantiopatiche

Nonostante che la paziente fosse in terapia continua antistaminica, gli episodi di manifestazioni allergiche erano progressivamente più frequenti e scatenati da un numero sempre maggiore di allergeni e l'antistaminico controllava sempre meno la situazione dei singoli episodi tanto che in alcune circostanze era dovuta ricorrere al PS e alla terapia cortisonica d'urgenza. Inoltre non appena provava a diminuire il dosaggio dell'antistaminico si scatenava in poco tempo un prurito diffuso che impediva la possibilità di interrompere la terapia e questo sia d'estate che d'inverno in qualunque condizione ambientale. Ciò potrebbe essere interpretato come una manifestazione di progressiva reazione secondaria opposta della forza vitale che tendeva ad opporsi alla azione primaria dell'antistaminico secondo quanto descritto da Hahnemann nell'Organon. In termini scientifici moderni ciò corrisponde alle cosiddette reazioni idiosincrasiche al farmaco che sono riportate in letteratura. Si possono, dunque, verificare in individui sensibili ad un determinato farmaco una reazione particolarmente violenta che presenta le stesse caratteristiche di quella che si voleva inizialmente trattare. Non stupisce, dunque, di ritrovare in letteratura la segnalazione di

numerose reazioni allergiche agli antistaminici che dovrebbero al contrario curare le allergie. Come afferma il Goodman-Gilman: *“La dermatite allergica non è un evento raro”.* (52) Sebbene siano ancora più frequenti le reazioni alle pomate per uso topico sono riportate in letteratura reazioni di eruzioni cutanee pruriginose (53) anche di vera e propria orticaria (54) in pazienti che avevano assunto oralmente la cetirizina, l'antistaminico da cui origina la levocetirizina. Si possono, inoltre, verificare in pazienti sensibili, esacerbazioni di preesistenti orticarie croniche idiopatiche con reazioni anche particolarmente gravi con edema e dispnea anche dopo assunzione di una singola compressa (55) o si possono verificare casi di orticaria sorta solo dopo somministrazione di antistaminici (56). L'orticaria può dunque essere indotta o aggravata dagli antistaminici (57). Ci sono inoltre segnalazioni di casi di cosiddetta fixed drug eruption (eruzioni fisse da farmaci) caratterizzate dalla comparsa di singole o multiple macule o papule rossastre che tendono a ripresentarsi nella stessa sede ogni volta che viene somministrato il farmaco causate da antistaminici (58), (59). Le reazioni allergiche indotte dagli antistaminici sono particolarmente interessanti perché sono la conferma alle leggi omeopatiche: nell'articolo di Gonzales ed altri su una rivista scientifica internazionale che non tratta certamente di omeopatia, descrivendo il caso di un paziente che ha presentato diversi episodi di orticaria dopo la somministrazione di diversi antistaminici l'autore conclude con le seguenti parole: *“physicians must be aware of the possibility that, occasionally, drugs used in the treatment of allergic reaction may act as the causal agent itself”* (60). Del resto uno dei sintomi fondamentali di Apis Mellifica riportato in tutte le materie mediche è il caratteristico effetto sulla pelle con la com-

parsa di edema rosato. Kent (61) descrive ad esempio: “Il gonfiore o l’edema che sotto pressione forma la fovea, è una circostanza di ordine generale che si può riscontrare in qualsiasi stato flogistico del rimedio”. Questi aspetti così caratteristici del rimedio si possono riscontrare dunque nelle reazioni idiosincrasiche agli antistaminici sopradescritte.

#### Vertigini

Alcuni antistaminici possono essere efficaci nella terapia di sindromi vertiginose, come la malattia di Meniere ed altri tipi di vertigini (62). Inoltre alcuni antistaminici sono indicati nella terapia della cinetosi per la profilassi ed il trattamento di tale patologia avendo meno effetti collaterali della scopolamina, antimuscarinico che rappresenta il farmaco di riferimento per tale indicazione (63). D’altro canto le vertigini sono possibili effetti collaterali degli antistaminici (64). Anche la paziente manifestava l’insorgenza di vertigini oltre agli altri sintomi, in particolare nei tentativi iniziali di sospensione del farmaco. Apis Mellifica presenta, come afferma Clarke (65): *Capogiro, stando seduti, in piedi, coricati, chiudendo gli occhi; con nausea e cefalea*. Allen (66) riporta *Vertigini con cefalea* tra i sintomi più frequenti e rilevanti di Apis Mellifica.

#### CONCLUSIONI

Nella pratica clinica quotidiana è utile tenere presente la possibilità di avere a disposizione una terapia omeopatica specifica per gli effetti collaterali dei singoli farmaci allopatrici, basata sul principio della similitudine, come emerge dal confronto tra la letteratura scientifica e le materie mediche omeopatiche che è da tempo oggetto delle nostre ricerche (1). I farmaci allopatrici possono determinare effetti collaterali e reazioni av-

verse che possono modificare nel paziente la risposta alla terapia omeopatica. Non sempre i rimedi che vengono utilizzati come antidoti aspecifici, Nux Vomica o Camphora solo per fare due esempi, riescono a ripristinare la corretta reazione ai rimedi. Il rimedio di base del paziente può trovare degli sbarramenti del farmaco allopatrico che bloccano ed esauriscono la sua efficacia terapeutica e ci si può trovare nella difficile situazione di effettuare una terapia solo palliativa dei sintomi senza arrivare ad una piena risposta terapeutica. Come si evidenzia nel caso clinico, avere a disposizione un antidoto specifico per il singolo farmaco che sblocchi la situazione clinica del paziente può essere importante anche per ripristinare una risposta terapeutica completa e pienamente efficace. Nella anamnesi del caso clinico l’uso continuato di antistaminici non modificava positivamente in modo sostanziale la storia clinica della allergia. Del resto anche il Goodman-Gilman afferma che nella malattie allergiche gli antistaminici hanno un effetto *limitato alla soppressione dei sintomi attribuibili al rilascio dell’istamina durante la reazione antigene-anticorpo*. (1). Inoltre, le manifestazioni allergiche nel corso della storia clinica tendevano a ripresentarsi e a diventare ancora più estese e più suscettibili di scatenarsi a partire da minime quantità di un sempre maggior numero di allergeni. Come afferma Hahnemann nel § 70 dell’Organon (2): *Tutte le esperienze provano che, per mezzo di medicine che hanno la tendenza a produrre nella salute individuale un sintomo morboso artificiale antagonista al singolo sintomo di malattia che si cerca di curare, giammai si effettua una cura di una malattia cronica, ma solamente un sollievo molto transitorio, sempre seguito dal suo aggravamento*. La reazione della forza vitale descritta da Hahnemann determina una situazione clinica ancor più difficile da gestire. Oltre a questa reazione enantiopatica, si manifestavano

progressivamente una serie di sintomi dopo l’assunzione dell’antistaminico che rientravano tra i possibili effetti allopatrici del farmaco, alcuni dei quali molto simili ai sintomi mentali omeopatici che si verificano in pazienti sensibili quando sono sottoposti ad una sperimentazione omeopatica. Nonostante ripetuti tentativi tuttavia la paziente non era in grado di sospendere il farmaco, pena l’accentuarsi del prurito con vertigini e tendenza allo svenimento e anche di tutti i sintomi legati agli effetti enantiopatici del farmaco non appena provava a diminuire la dose. Tra i sintomi presenti di particolare rilevanza erano quelli che si riflettevano sul comportamento quali l’agitazione con irrequietezza. La comparsa dei possibili effetti collaterali del farmaco potrebbe essere interpretata in senso omeopatico con la progressiva sensibilizzazione alla sostanza in una sorta di “patogenesi” omeopatica con il manifestarsi anche di veri e propri sintomi mentali omeopatici. Nonostante che la somministrazione del rimedio di fondo Silicea avesse migliorato notevolmente la situazione, specialmente per quanto riguarda i disturbi gastrointestinali, permettendo di recuperare peso e di alimentarsi con una maggiore quantità di cibo e con un’alimentazione più varia, tuttavia persistevano numerosi disturbi che non riuscivano ad essere debellati. È talvolta difficile valutare se il rimedio di base del paziente riesca sempre una volta somministrato a far sospendere i farmaci che il paziente sta prendendo, specialmente se sono assunti da diverso tempo tanto da avere inciso profondamente sulla reazione della forza vitale del paziente stesso. Era comunque opportuno data la situazione clinica cercare di sospendere l’antistaminico. La somministrazione di un idem, vale a dire di un rimedio omeopatico con caratteristiche isopatiche almeno da un punto di vista biochimico e recettoriale, Histaminum, sebbene provata con diverse

potenze non era stata in grado di permettere la sospensione. Histaminum era stato provato sempre inserendolo nella terapia e poi cercando di scalare l’antistaminico, prima alla 7 CH, tre granuli per due volte al dì e poi alla MK sempre con tre granuli per due volte al dì e in tutti i casi alla riduzione dell’antistaminico si manifestavano prurito specialmente in bocca e nel naso oltre alle vertigini con tendenza allo svenimento che rendevano difficoltosa la sospensione. Solo la somministrazione di Apis Mellifica alla 30 CH, rimedio simile ma non identico da un punto di vista recettoriale al farmaco è stata in grado di permettere la sospensione dell’assunzione. Quando un paziente sensibile è sotto gli effetti collaterali, o allopatrici di un farmaco che dir si voglia, la somministrazione di un rimedio simile secondo le leggi della omeopatia di Hahnemann può essere in grado di trattare con efficacia tali effetti oltre a permettere la sospensione del farmaco qualora necessario. Apis Mellifica presenta una importante relazione di similitudine con gli antistaminici e molti dei sintomi legati agli effetti collaterali del farmaco sono compresi tra gli effetti sperimentali del rimedio omeopatico. Anche da un punto di vista miasmatico la terapia omeopatica degli effetti collaterali del farmaco secondo il principio della similitudine ha permesso di riportare sotto controllo la situazione. Infatti la paziente partendo da una base psorica, in terapia con il farmaco allopatrico presentava diversi sintomi di accensione del miasma sicotico (iperattivazione, attività continua) che avrebbe potuto portare ad una deriva di syphilis (disgusto del cibo, perdita di peso, attacchi di panico, shock anafilattico) con la somministrazione del rimedio omeopatico più simile agli effetti indotti dal farmaco l’accensione del miasma sicotico è stata opportunamente trattata e riportata

sotto controllo con la scomparsa dei sintomi di agitazione e irrequietezza con iperattività che tormentavano la paziente, cosa difficilmente ottenibile solo con la isoterapia. Nel caso clinico si è evidenziato che sintomi mentali che si manifestano come disturbi del comportamento da un punto di vista psichiatrico possono insorgere dopo la somministrazione di farmaci di uso molto comune quali gli antistaminici. Sebbene vi siano omeopati che utilizzano l’isoterapia per il trattamento degli effetti collaterali dei farmaci, la legge della similitudine, principale base su cui si fonda l’edificio della omeopatia di Hahnemann, permette in questi casi una terapia molto efficace e dei risultati notevoli. La integrazione tra le diverse forme di medicina di cui tanto si discute potrebbe essere estremamente fruttuosa e di giovamento per i pazienti in una collaborazione tra la farmacologia tradizionale e l’omeopatia. Le leggi dell’Omeopatia sono universali ed eterne ed applicabili pertanto anche alla farmacologia moderna. L’omeopatia potrebbe dunque essere utile nella terapia degli effetti collaterali dei farmaci secondo il principio della similitudine permettendo di trattare quei casi in cui si verifica una sorta di “patogenesi” omeopatica al farmaco, come nel caso clinico descritto, permettendo di recuperare per una piena risposta terapeutica pazienti che siano in terapia allopatrica da tempo. È auspicabile che vengano sempre più messe in evidenza le similitudini tra i farmaci e i rimedi, come ci dedichiamo da tempo a fare, per poter avere sempre più possibilità terapeutiche a disposizione sempre però rispettando il criterio della similitudine di Hahnemann, principio fondante della omeopatia, per poter curare in modo migliore e con immediato riflesso di tali ricerche nella pratica clinica quotidiana.

#### Bibliografia

##### INTRODUZIONE

- (1) Andreoli V., Cassano G. B., Rossi R. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela. Elsevier srl. 2007.
- (2) Rete Nazionale di farmacovigilanza AIFA dati 2001-2008
- (3) Hahnemann C.F.S. Dottrina e trattamento omeopatico delle Malattie Croniche. Napoli. 1987.
- (4) Metilprednisolone. (Medrol). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Scheda tecnica e Foglio Illustrativo.
- (5) Levofloxacin. (Levofloxacin doc). Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Scheda tecnica.
- (6) Kader J.C. Lipid-Transfer Proteins In Plants. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 1996. 47:627-54
- (7) Garcia-Olmedo F. et al. The defensive role of non specific Lipid Transfer Proteins in plants. Trends in Microbiology. 72-74.(3) 2. 1995

##### DISCUSSIONE

- (1) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia. Zanichelli. Bologna. 2012.
- (2) Tella R, Gaig P, Bartra J, Garcia-Ortega P. Urticaria to cetirizine. J Investig Allergol Clin Immunol. 2002;12(2):136-7.
- (3) Mahajan VK, Sharma NL, Sharma VC. Fixed drug eruption: a novel side-effect of levocetirizine. Int J Dermatol. 2005 Sep;44(9):796-8.
- (4) Kränke B, Mayr-Kanhäuser S. Urticarial reaction to the antihistamine levocetirizine dihydrochloride. Dermatology. 2005;210(3):246-7.
- (5) Nicholson AN, Turner C. Central effects of the H1-antihistamine, cetirizine. Aviat Space Environ Med. 1998 Feb;69(2):166-71.
- (6) Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.T. Goodman Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 11/e Mc Graw Hill Companies. 2006.
- (5) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia. Zanichelli. Bologna. 2012.
- (6) ibidem
- (7) ibidem
- (8) ibidem
- (9) Holgate S. T., Canonica G.W., et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA):

present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003 Sep;33(9):1305-24.

(10) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(11) *ibidem*

(12) Simons S.E.R. *Antihistamines* in : Adkinson J. Et al. *Middletown allergy: Principles and practice*. Mosby. Philadelphia. 2003.

(13) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(14) Haas HL, Sergeeva OA. Warm and awake with histamine. *Neuropharmacol* 2012 Aug;63(2):169-70. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.03.015

(15) Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*. 2008 Jul;88(3):1183-241. doi: 10.1152/physrev.00043.2007.

(16) Niaprazina. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Comunicazione AIFA Area vigilanza postmarketing del 23 dicembre 2011.

(17) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(18) Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull*. 2008 Dec;31(12):2163-81.

(19) Esbenschade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD. The histamine H3 receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol*. 2008 Jul;154(6):1166-81. doi: 10.1038/bjp.2008.147. Epub 2008 May 12.

(20) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(21) Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull*. 2008 Dec;31(12):2163-81.

(22) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(23) Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull*. 2008 Dec;31(12):2163-81.

(24) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(25) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

#### SIMILITUDINE TRA APIS E GLI ANTISTAMINICI

(25) Guermontprez M., Pinkas M., Torck M. *Matiere Medicale Homeopatique*. Cedh. 2005.

(26) Levocetirizina dicloridrato. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Scheda tecnica.

(27) Olanas M, et al. Correlation between histamine-induced neuronal excitability and activation of adenylate cyclase in Guinea-pig hippocampus. *Neuropharmacology*. 1984;23:543-545.

(28) Clarke J.H. *Dizionario di Farmacologia Omeopatica Clinica*. IPSA Editore. 1997.

(29) Hering C. *The guiding symptoms of our materia medica*. Bjan publishers. New Delhi. Reprint edition. 1999.

(30) Vermeulen F. *Materia Medica Omeopatica Sinotica*. I volume. Salus Infirorum. Padova. 2007

(31) Kent J.T. *Materia Medica Omeopatica*. Red edizioni. Novara 2003.

(32) Hering C. *The guiding symptoms of our materia medica*. Bjan publishers. New Delhi. Reprint edition. 1999.

(33) Allen T.F. *The encyclopedia of pure materia medica*. Bjan publishers. New Delhi. Reprint edition. 1999.

(34) *ibidem*

(35) Clarke J.H. *Dizionario di Farmacologia Omeopatica Clinica*. IPSA Editore. 1997.

(36) Hering C. *The guiding symptoms of our materia medica*. Bjan publishers. New Delhi. Reprint edition. 1999.

(37) Nicholson A.N., Claire T. central effects of the H1-antihistamine, cetirizine. *Av Space Environ Med*. 1996(69):1661-171.

(38) Levocetirizina dicloridrato. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Scheda tecnica

(39) Clarke J.H. *Dizionario di Farmacologia Omeopatica Clinica*. IPSA Editore. 1997.

(40) Calcutt C.R., et al. Zolantidine (SK&F 95282) is a potent selective brain-penetrating histamine H2receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 1988;93:69-78

(41) Irishawa T., et al. Alleviation of ischemia-induced brain edema by activation of the Central Hystaminergic system in rats. *J Pharmacol Sci*. 2008;108:112-123.

(42) Wahl M., et al. The dilating effects of histamine on pial arteries in cats and its mediations by H2 receptor. *Circ Res*. 1979;44:161-165.

(43) Gross P.M., et al. Cerebral histamine: indications for neuronal and vascular regulation. *J. Cerebral Blood Flow & Metabol*. 1982;2:3-23.

(44) Kent J.T. *Lecures on Homeopathic Materia Medica*. Bjan publishers. New Delhi. India. Reprint edition.

(45) Hering C. *The guiding symptoms of our materia medica*. B Jain publishers. New Delhi. Reprint edition.

(46) Kent J.T. *Materia Medica Omeopatica*. Red edizioni. Novara 2003.

(47) Levocetirizina dicloridrato. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Scheda tecnica

(48) Kent J.T. *Materia Medica Omeopatica*. Red edizioni. Novara 2003.

(49) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(50) Andreoli V., Cassano G. B., Rossi R. *DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela. Elsevier srl. 2007.

(51) Kent J.T. *Materia Medica Omeopatica*. Red edizioni. Novara 2003.

(52) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(53) Lew B.L., et al. Cutaneous drug eruption from cetirizine and hydroxyne. *J Am Acad Dermatol*. 2004.;50(6):953-6

(54) Tella R., et al. Urticaria to cetirizine. *J Investig Allergol Immunol*. 2002;12(2):136-7.

(55) Schroter S., Damvel B., Marsch W.C. Urticarial intolerance to cetirizine. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27(3):185-187.

(56) Gonzales de Olano D., et al. Urticaria induced by antihistamines. *J Investig Clin Immunol*. 2006;16(2):144-6.

(57) Catelain A., et al. Urticaria paradoxically aggravated by H1 antihistamines. *Ann Dermatol Veneereol*. 2004;131(5):451-3.

(58) Cravo M., et al. Fixed drug eruption to cetirizine with positive patch test to the three piperazine derivatives. *Int J Dermatol*. 2007; 46(7): 760-2.

(59) Pionetti C.H., et al fixed drug eruption due to loratadine. *Allergol immunopathol*. 2003;31:291-3.

(60) Gonzales de Olano D., et al. Urticaria induced by antihistamines. *J Investig Clin Immunol*. 2006;16(2):144-6.

(61) Kent J.T. *Materia Medica Omeopatica*. Red edizioni. Novara 2003.

(62) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(63) *ibidem*

(64) *ibidem*

(65) Clarke J.H. *Dizionario di Farmacologia Omeopatica Clinica*. IPSA Editore. 1997.

(66) Allen T.F. *The encyclopedia of pure materia medica*. Bjan publishers. New Delhi. Reprint edition. 1999.

#### CONCLUSIONI

(1) Chiaromida N., Clementi L. The "homeopathic" symptoms of allopathic drugs. First outcomes. Abstract book. The 64 Congress of Liga Medicorum Homeopatica Internationalis. 2009

(2) Brunton L., Chabner B.A., Knollmann B.C. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. Zanichelli. Bologna. 2012.

(3) Hahnemann C.S.F. *Organon dell'arte di guarire*. Salus Infirorum. 2010.