

# NADIRPOINT

MARZO 2003

## IN QUESTO NUMERO

AMFETAMINE	2
GHB	3
KETAMINA	3
PCP	3
LSD	3
METADONE	4
METAPIRINA	5
COCAINA	6
BENZODI-AZEPINE	6
THC	7
ALCOOL	7

## LE INTERAZIONI TRA I FARMACI ANTIRETROVIRALI E LE SOSTANZE ILLEGALI RICREATIVE

I nuovi farmaci per combattere l'infezione da HIV/AIDS, ed in particolar modo gli inibitori delle proteasi [PI] e gli analoghi non nucleosidici [NNRTI] hanno contribuito a migliorare la condizione di vita delle persone sieropositive trasformando la storia naturale della malattia. Tuttavia, considerato il fatto che le terapie di combinazione rimangono comunque complesse, si è sempre più consapevole del problema delle interazioni con altri farmaci e/o sostanze assunte dalle persone sieropositive in terapia. In particolar modo PI e NNRTI causano interazioni con altre sostanze in quanto inibiscono o inducono il sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP450). Nella tabella a fianco sono riportati le caratteristiche metaboliche di queste due classi.

Classe	Inibitori degli enzimi	Induttori degli enzimi
NNRTI	Delavirdina, CYP3A4	Nevirapina, CYP3A4
	Efavirenz, CYP2B6,3A4,2C9/19	Efavirenz, CYP3A4
PI	Tutti inibitori del CYP3A4	
	Ritonavir (in ordine decrescente) 3A4 > 2D6 > 2C9 > 2C19 >> 2A6 > 2E1; CYP2B6	Ritonavir, GCT, CYP1A2, CYP3A4 (possibile)
	Amprenavir, CYP2C19	
	Nelfinavir, CYP2B6	Nelfinavir, GCT

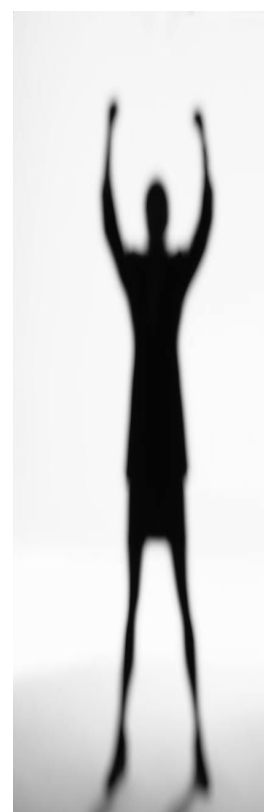
## TEMI TRATTATI

- Le interazioni tra farmaci antiretrovirali e le sostanze ricreative
- Principali interazioni riportate in letteratura
- Come evitare le interazioni tra sostanze illegali e farmaci antiretrovirali

## LE RAGIONI DI NADIRPOINT

Negli ultimi due anni Nadir HIV Treatment Group ha cercato di sviluppare un sistema di comunicazione integrato al servizio della comunità. E' ora in linea il nostro nuovo sito web : <http://www.nadironlus.org>. Il nuovo sito web si aggiunge alla rivista bimestrale Delta e alla mailing list [nadirnotizie]. NadirPoint si propone di affrontare temi specifici legati al panorama nazionale ed internazionale, sperimentando la

distribuzione elettronica ed integrandosi con gli altri strumenti di comunicazione curati dalla nostra associazione. Speriamo che la nuova newsletter venga utilizzata dalle altre associazioni come forum all'interno del quale pubblicare notizie e commenti. Inviare i vostri contributi e i vostri commenti a [nadironlus@libero.it](mailto:nadironlus@libero.it)



## LO STATO DELLA RICERCA

Mentre sono state descritte numerose interazioni tra farmaci antiretrovirali ed altri farmaci utilizzati per la cura di altre malattie, le informazioni sulle interazioni tra farmaci antiretrovirali e droghe ricreative sono estremamente scarse. Si tratta di una situazione abbastanza assurda, visto che tra le categorie a rischio di infezione [oppure tra le persone che hanno già contratto l'infezione da HIV] vi sono tossicodipendenti, ex tossicodipendenti e persone che comunque utilizzano saltuariamente le cosiddette "droghe" a scopo ricreativo.

E' del 1998 [Lancet 1998; 352:1751-2] la notizia di un' interazione fatale tra ritonavir ed ecstasy (MDMA). Anche se realisticamente parlando sarebbe opportuno studiare la farmacocinetica tra sostanze ricreative, spesso illegali, e i farmaci antiretrovirali, ci si trova davanti ad una situazione in cui, per motivi etici [per altro discutibili] o legali, questi studi non vengono svolti. E' tuttavia possibile prevedere le interazioni potenziali da studi metabolici in vitro o in vivo: molte sostanze ricreative infatti sono metabolizzate, in qualche grado, dal sistema

CYP450. E' quindi ragionevole ipotizzare interazioni tra PI e delavirdina da un lato, e droghe ricreative dall'altro: interazioni che possono essere talvolta lesive della farmacocinetica del farmaco, portando ad accumuli e/o tossicità dello stesso. Anche gli induttori del CYP450, come la nevirapina, devono essere presi in considerazione. Per quel che riguarda efavirenz gli studi si prospettano più difficoltosi, in quanto esso è sia inibitore del 3A4, 2C9/19, che induttore del 3A4, tutti isoenzimi del sistema CYP450, anche se l'induzione del CYP3A4 sembra dominante.



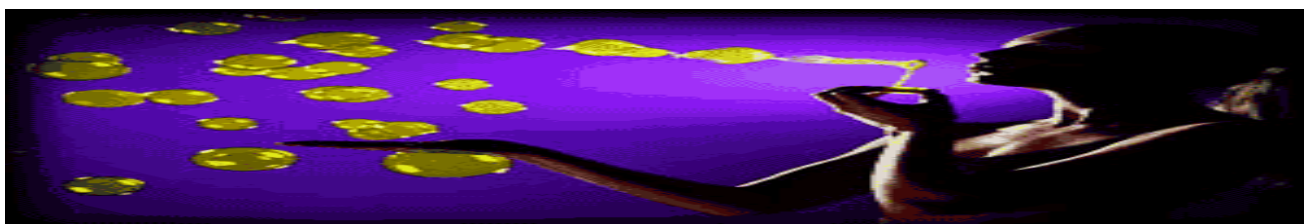
## LE AMFETAMINE

L'ecstasy (MDMA), chiamato anche XTC, Adam o "Essence" è una sostanza frequentemente utilizzata nella sale da ballo, o in altri contesti. La dose media di MDMA contenuta in una pasticca è di circa 75-100 mg. L'assunzione di questa sostanza provoca empatia, euforia, ed una lieve alterazione della percezione. L'MDMA è un' amfetamina metabolizzata attraverso il substrato CYP2D6, di conseguenza l'utilizzo contemporaneo di inibitori del CYP2D6 potrebbe potenzialmente aumentare l'esposizione all'MDMA con conseguenze potenzialmente fatali. E' stato infatti riportato il caso di un paziente in terapia antiretrovirale, che, nel momento in cui ha iniziato ad assumere

ritonavir 600 mg, due volte al giorno, ed ha assunto MDMA, senza aumentare la dose abituale, è deceduto. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP2D6. I medici hanno attribuito la morte del paziente ad un effetto sinergico tra ritonavir e MDMA. Da sottolineare il fatto che spesso non è possibile determinare la quantità di MDMA contenuta nelle pasticche, o la presenza di altre sostanze (altre amfetamine e/o efedrina). Si raccomanda di evitare, per ragioni di sicurezza, l'uso contemporaneo di Ritonavir e MDMA. Altre isoforme del sistema CYP450 possono essere coinvolte nel metabolismo dell'MDMA, in particolare il substrato 1A2, 2B6 e 3A4. Tutti gli IP possono inibire

l'attività del CYP3A4. ritonavir, nelfinavir ed efavirenz (NNRTI) hanno inoltre un'attività inibitoria sul 2B6. Per queste ragioni le persone che assumono MDMA dovrebbero fare attenzione alla quantità assunta: in linea di principio si consiglia di iniziare con il 25% della quantità consumata abitualmente, di mantenere un'adeguata idratazione, assumendo liquidi rinfrescanti ed evitando l'utilizzo simultaneo di alcool. Altre amfetamine, in particolar modo le metamfetamine (crystal meth, speed), sono metabolizzate dal CYP2D6. Si consiglia anche in questo caso di evitare la combinazione con ritonavir.

**"E' del 1998 [Lancet 1998; 352:1751-2] la notizia di una interazione fatale tra ritonavir ed ecstasy (MDMA)."**



## GHB

Il GHB, meglio noto come ecstasy liquido o semplicemente G, è un metabolita del neurotrasmettitore gamma-aminobutirico (GABA). E' inodore, incolore, insapore: si utilizza nelle discoteche per le sue proprietà euforizzanti, e si aggiunge generalmente alle bevande. La farmacocinetica del GHB non è ancora del tutto chiara. La sostanza viene eliminata dal corpo attraverso la respirazione, anche se alcuni studi su animali suggeriscono,

anche per il GHB, interventi metabolici. Visto che i primi passaggi metabolici riguardano generalmente il sistema CYP4-50, è possibile che inibitori di questo sistema predispongano le persone a sviluppare maggiore tossicità al GHB. In generale si consiglia quindi cautela con tutti gli inibitori delle proteasi (in particolar modo ritonavir), delavirdina ed efavirenz. E' stato riportato il caso di una persona sieropositiva in terapia con ritona-

vir e saquinavir che ha sviluppato una sintomatologia preoccupante subito dopo aver assunto una piccolissima quantità di GHB (circa 10mg/Kg). Il paziente aveva assunto GHB e due pasticche di MDMA, i cui effetti sono durati più a lungo (29 ore) di quanto avvenisse prima di iniziare ad assumere la terapia antiretrovirale.



## KETAMINA

La Ketamina, meglio conosciuta come "special K" o "Kit Kat", viene generalmente utilizzata durante i raves. La sostanza ha proprietà dissociative, intossicanti e anestetiche. Si può inalare sotto forma di polvere o in forma liquida assieme alle bevande. La via metabolica principale è la demetilazione N della norchetamina, un metabolita con circa un terzo dell'attività anestetica del suo composto-parente. La norchetamina, assieme ai liquidi, viene espulsa attraverso l'urina. L'enzima CYP2-B6 sembra essere l'enzima più coinvolto nel metabolismo della Ketamina, in minor misura lo sono il 3A4 e il 2C9. Non esistono studi sull'interazione tra farmaci antiretrovirali e Ketamina. Tuttavia, visto che ritonavir, nelfinavir ed efavirenz sono inibitori potenziali del CYP2-B6, le persone, in terapia con questi farmaci, e che assumono Ketamina, potrebbero andare incontro ad un accumulo di farmaco. Studi animali suggeriscono che la Ketamina potrebbe essere un debole inibitore del CYP3-A4.

Si consiglia dunque un comportamento prudente nel caso in cui si utilizzano farmaci che coinvolgono questo enzima (esempio: cisapride, terfenadina e astemizole).

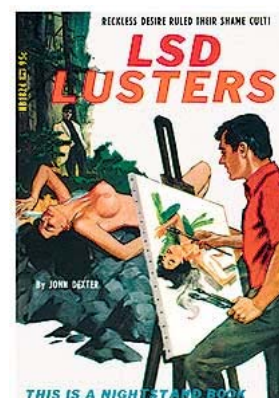
## PCP

Il PCP, meglio noto come polvere d'angelo, "racket fuel" o "killer weed" viene generalmente utilizzato ai raves per i suoi effetti dissociativi o allucinogeni. Chi usa PCP prova una sensazione di potenza e invulnerabilità. Il PCP viene metabolizzato nel fegato attraverso idrolizzazione ossidativa che coinvolge cinque metaboliti. Il CYP3A4 sembra abbia un ruolo predominante. Sembrano coinvolti, da studi animali, anche il CYP2C11 e il CYP2B1. Si può dunque dedurre che l'assunzione di PCP ad elevate quantità potrebbe interferire con PI, Delavirdina ed Efavirenz. Nelle persone che assumono terapia antiretrovirale si consiglia l'utilizzo di quantità inferiori a quelle normalmente assunte.

## LSD

L'LSD (acido lisergico dietilamide), meglio noto come "acido", ha proprietà allucinogene e viene generalmente assunto sotto forma di carta microforata. Sebbene il CYP450 potrebbe essere coinvolto nel metabolismo dell'LSD, l'esatta metabolizzazione di questa droga non è ben nota. Non essendo note le interazioni, le persone che assumono terapie antiretrovirali e utilizzano LSD, per ragioni di sicurezza, dovrebbero diminuire le dosi abituali di LSD.

*"Anche se realisticamente parlando sarebbe opportuno studiare la farmacocinetica tra sostanze ricreative, spesso illegali, e i farmaci antiretrovirali, ci si trova davanti ad una situazione in cui, per motivi etici [per altro discutibili] o legali, questi studi non vengono svolti."*





## EFFETTI COLLATERALI

Il metadone può anche agire come inibitore delle isoforme 2D6 e 3A del sistema CYP450. E' dunque possibile che l'utilizzo di metadone con PI e NNRTI possa portare ad un aumento delle concentrazioni degli antiretrovirali nei pazienti e quindi predisponga agli effetti collaterali dei rispettivi farmaci. Tuttavia, da segnalarsi, il metadone non altera la farmacocinetica della Delavirdina. Non sono inoltre state segnalate variazioni significative della farmacocin-

etica del Nelfinavir: il metabolismo del Nelfinavir, infatti, è mediato dal metabolita M8, mediato dal CYP2C199, suggerendo che il metadone possa inibire questo isoenzima (non sembrano comunque di rilevanza clinica le riduzioni delle concentrazioni di M8). Un criterio generale da applicarsi per la distinzione degli effetti collaterali dovuti a farmaci o astinenza da oppiacei (quindi aggiustamento della dose metadonica) potrebbe essere il seguente: visto che

l'inibizione enzimatica è un processo acuto, mentre l'induzione enzimatica richiede qualche giorno di somministrazione del farmaco, i sintomi che si sviluppano in 2-3 giorni di somministrazione concomitante di metadone e PI possono essere attribuiti alla tossicità del farmaco, mentre invece i sintomi che si sviluppano dopo 6 giorni possono essere attribuiti alla astinenza da oppiacei (quindi, ne conseguirebbe, un aggiustamento della dose metadonica).

## TRAPIANTO DI FEGATO IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO METADONICO

Molti programmi di trapianto richiedono almeno 6 mesi di non assunzione di alcool o droghe ricreative prima del trapianto epatico ortotopico (OLT). Non esistono dati pubblicati per pazienti che necessitano di un trapianto epatico e che sono, al tempo stesso, in mantenimento metadonico. L'unico studio su pochi pazienti (cinque) prende in considerazione persone che avevano avuto un passato di abuso di eroi-

na e di alcool, che si erano in qualche modo disintossicati prima del trapianto, ma che erano in mantenimento metadonico. I pazienti hanno subito il trapianto con successo. Un paziente, dopo il trapianto, ha smesso l'assunzione di metadone. Sembra dunque che i pazienti cirrotici in mantenimento metadonico debbano essere presi in considerazione per i trapianti epatici allo stesso modo di quei pazienti

che lo sono per abuso di alcool. Non sembra necessario un periodo di astinenza metadonica prima del trapianto. I criteri adottabili sarebbero dunque solo quelli di carattere psicologico: i pazienti in mantenimento metadonico hanno la capacità di aderenza alle cure post-trapianto in quanto già abituati a quelle di aderenza metadoniche (Liver Transpl 2002;8:778-782).

## METAPIRINA ED ALTRI OPIACEI

Nel metabolismo della meperidina sono coinvolti due vie: l'idrolisi dell'acido meperidino attraverso la carboxilesterasi epatica e la demolizione della stessa a normeperidina attraverso gli enzimi microsomici. Quest'ultima via potrebbe essere mediata dal sistema CYP450. In pazienti con problemi renali o che abusano della sostanza in quantità eccessive, si po-

trebbe verificare un accumulo di normeperidina, con conseguenze al sistema nervoso centrale. Uno studio su volontari sani ha evidenziato che il Ritonavir potrebbe indurre il metabolismo da meperidina a normeperidina: si è infatti verificato una diminuzione dell'AUC della meperidina del 67% (con 50 mg di meperidina, seguiti da dieci giorni di Ritonavir, a dosi

incrementali), mentre l'AUC della normeperidina è aumentata del 47%. Mancano dati tra antiretrovirali e analgesici comunemente utilizzati quali codeina, morfina e oxicodone: si consiglia comunque, a livello teorico, il monitoraggio della sintomatologia da astinenza da oppiacei.



*"I pazienti in mantenimento metadonico hanno la capacità di aderenza alle cure post-trapianto in quanto già abituati a quelle di aderenza metadoniche (Liver Transpl 2002;8:778-782)"*

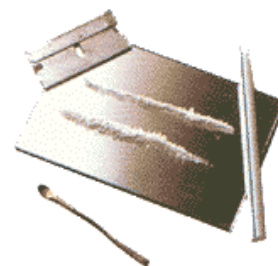


## COCAINA ED EROINA

La cocaina è metabolizzata principalmente attraverso tre vie, di cui la principale (demolizione a norcocaina) coinvolge il CYP3A4. Le interazioni tra cocaina e i farmaci antiretrovirali non sono state sino ad ora descritte. Teoricamente l'inibizione del CYP3A4 potrebbe aumentare la concentrazione di norcocaina, bloccando una delle vie di metaboliz-

zazione. Non ci si aspetta comunque un incremento degli effetti di tossicità cocaina-derivati (unica eccezione da segnalare in quei pazienti che mancano dell'enzima colinesterasi). A livello teorico l'induzione del CYP3A4 da parte di Nevirapina o Efavirenz potrebbe provocare un aumento della concentrazione di norcocaina, provocando un potenziale

rischio di epatotossicità. L'eroina è invece rapidamente metabolizzata in due sottocomposti tra cui la morfina. Teoricamente dunque, a livello di interazioni, si rimanda al paragrafo sugli altri oppiacei tra cui la morfina.



## BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine rimangono tra le più utilizzate droghe psicotrope. Esse possono essere utilizzate sia da sole che assieme ad altre droghe ricreative. L'effetto di queste droghe, in generale, è stimolante e di potenziamento di altre droghe ricreative. Sono essenzialmente metabolizzate dal fegato, in particolare modo dal CYP450 o dalla sistema glucuroniltransferasi. Il midazolam, il triazolam e l'alprazolam sono metabolizzate dal CYP3A4. Le interazioni con PI, delavirdina ed efavirenz possono produrre un aumento di concentrazione di questi composti con eventuale rischio di tossicità, come problemi respiratori o estrema sedazione. Esistono dati conflittuali riguardanti l'interazione tra ritonavir e l'alprazolam: la discrepanza può essere dovuta al fatto che il ritonavir può sia indurre sia inibire il CYP3A4. Ne consegue che un'esposizione acuta al ritonavir può portare a rischio di tossicità da alprazolam, mentre una esposizione a lungo termine può provocare una perdita degli effetti dell'alprazolam ed una possibile astinenza in coloro che lo utilizzano a livello ricreativo. Da segnalarsi studi per

l'utilizzo concomitante di midazolam e PI, in particolare modo saquinavir: uno studio mostra la sicurezza di midazolam intravenoso e saquinavir, un altro invece riporta pericolosi effetti sedativi. In generale si può consigliare di non utilizzare midazolam con PI e delavirdina a causa delle possibili complicanze respiratorie e degli effetti sedativi dovuti alle interazioni. Mancano studi formali di farmacocinetica tra clonazepam e flunitrazepam e PI, ma essendo entrambe le droghe metabolizzate dal CYP3A4, si consiglia la stessa cautela da adoperarsi con il midazolam. Si consiglia cautela, vista la metabolizzazione attraverso 3A4 e 2C19, tra l'utilizzo concomitante di diazepam e PI in genere, in particolare ritonavir. Invece nevirapina ed efavirenz, essendo entrambi induttori del 3A4, possono potenzialmente provocare effetti di astinenza o perdita di efficacia dei seguenti composti: midazolam, triazolam, alprazolam, clonazepam e flunitrazepam. Le interazioni di lorazepam, oxazepam o temazepam e gli antiretrovirali sono differenti da quelle descritte fino ad ora, in quanto queste sostanze sono me-

tabolizzate attraverso la glucuronidazione. Di conseguenza, i farmaci che aumentano la glucuroniltransferasi (es. ritonavir, nelfinavir) possono accelerare il metabolismo di questi composti. Nonostante manchino dati formali, si potrebbe richiedere un aumento del dosaggio di questi composti per fare in modo di non perderne gli effetti.

**“Le benzodiazepine rimangono tra le più utilizzate droghe psicotrope. Esse possono essere utilizzate sia da sole che assieme ad altre droghe ricreative”**



## TETRAIDROCANNABINOLO (THC)

Il THC, l'ingrediente attivo della marijuana, rimane la droga ricreativa più comunemente utilizzata. Nel contesto dell'HIV/AIDS si utilizza come stimolatore dell'appetito e per uso antiemetico. Il THC è metabolizzato negli esseri umani, attraverso l'ossidazione microsomica, in diversi metaboliti idrossilati, tra i quali uno farmacologicamente attivo, l'11-hydroxy-THC (11-H-THC). Le concentrazioni di 11-H-THC variano a seconda della somministrazione, se orale o inalata (molto minori in questo ultimo caso). Pochi dati riportano il coinvolgimento degli isoenzimi CYP3A e 2C9. Sebbene l'inibizione di CYP3A4 o 2C9 può diminuire la formazione di metaboliti farmacologicamente attivi, gli effetti del

THC non dovrebbero subire un'attenuazione significativa, visto che il THC stesso è attivo. Aumenti di concentrazione di THC potrebbero portare ad un aumento degli effetti della droga, quali allucinazioni, depressione, pensieri paranoici, ansia etc. L'impatto del THC sulla farmacocinetica dell'Indinavir e del Nelfinavir è stato valutato in un piccolo studio randomizzato controllato da placebo. Si è riscontrata una riduzione dei massimi livelli di Indinavir del 14%, se somministrato con THC fumato. Contrastanti invece i dati relativi alle concentrazioni di Nelfinavir. In generale possiamo dire che non ci sono reports che documentino l'impatto degli antiretrovirali sulla farmacocinetica e la farmacodinamica del THC. La

natura di queste interazioni sarebbe difficile da prevedere, in quanto sono in gioco diverse variabili, tra cui la modalità di somministrazione del THC e le quantità assunte (nel caso di THC fumato, tali variabili sono ancora più difficili a quantificarsi). Si può comunque dare la seguente indicazione di principio: i pazienti che assumono farmaci antiretrovirali potrebbero sperimentare un lieve aumento degli effetti dati dal THC.

**“Il THC,  
l'ingrediente  
attivo della  
marijuana,  
rimane la droga  
ricreativa più  
comunemente  
utilizzata”**

## ALCOOL

Il metabolismo dell'etanolo è mediato principalmente dagli enzimi alcool e aldeide idrogenasi. Uno di questi enzimi interviene anche nella metabolizzazione dell'abacavir. Uno studio ha infatti mostrato un aumento dell'AUC dell'abacavir del 41%. Nessun cambiamento invece nella concentrazione di etanolo nel sangue. Da sottolinearsi che questo incremento rientra negli intervalli di sicurezza degli studi di farmacocinetica dell'abacavir. L'assunzione acuta di alcool potrebbe far aumentare le concentrazioni plasmatiche di altri substrati inibendo le isoforme CYP2D6 e 2C19. Da notarsi invece che l'assunzione cronica di alcool potrebbe ridurre la

concentrazione plasmatica di sostanze metabolizzate dal CYP2E1 e 3A. Quindi ci sono tutte le premesse per l'induzione di PI e NNRTI, in abuso cronico di alcool. Queste interazioni potrebbero portare ad un calo della concentrazione degli antiretrovirali favorendo lo sviluppo di resistenze e portando quindi più velocemente ad un fallimento terapeutico. Va specificato però che non esistono dati che documentino quanto affermato. Sarebbero necessari specifici studi di farmacocinetica per capire il comportamento degli antiretrovirali in presenza di abuso d'alcool cronico.



## NADIR HIV TREATMENT GROUP — ONLUS

Via Panama 88  
00198 Roma

Telefono: +39-06-8419591  
Fax: +39-02-700401187  
Email: nadironlus@libero.it



**NadirPoint** rientra tra le attività istituzionali dell'associazione NADIR ONLUS, attività di utilità sociale non a fini di lucro. Tutte le fotografie presenti su questo numero, salvo diversa indicazione, provengono da vari siti WEB non a pagamento o, comunque, da fonti gratuite. Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli, se indicati, e sono comunque soggette all'approvazione del comitato redazionale della rivista. **NadirPoint** rientra tra le attività informative dell'associazione Nadir ONLUS, può essere utilizzato liberamente da chiunque ritenga di farlo. Invitiamo i fruitori dei servizi di Nadir ONLUS a citare la fonte di origine.

**nadir** HIV Treatment Group

Redazione: Mauro Guarinieri, Simone Marcotullio, Filippo Schloesser

## CONCLUSIONI E NOTE DI REDAZIONE

Mancano ancora molti studi specifici che prendono in considerazione le interazioni tra droghe ricreative e farmaci antiretrovirali. Molti dei dati riportati nella pagine precedenti si riferiscono a piccoli numeri, se non addirittura a studi in vitro o a pubblicazioni puramente teoriche. Si deve partire dal dato di fatto che tra le persone sieropositive, a qualunque categoria essi appartengano, si fa uso di una o più delle droghe sopra citate. Questo dato dovrebbe convincere i ricercatori e le industrie farmaceutiche rispetto all'opportunità di condurre appositi studi internazionali. Siamo ben consapevoli dei limiti di tali studi, vista l'impossibilità di determinare quantità e qualità delle droghe ricreative assunte nella vita reale. Fare studi specifici potrebbe comunque contribuire alla redazione di linee guida per le persone sieropositive e per i clinici che comunque si

trovano a che fare con queste interazioni. L'evoluzione delle terapie con l'utilizzo del ritonavir come booster per PI porta a ridefinire le interazioni. Molte associazioni dei pazienti, tra cui Nadir ONLUS ed EATG (European AIDS Treatment Group) insistono sulla necessità di una maggiore ricerca a partire dagli studi registrativi, in modo da rispecchiare sempre meglio le necessità e le reali abitudini di molte persone sieropositive: la vera scienza è quella vicina all'uomo, non una scienza astratta e distaccata dalla realtà e dalle abitudini sociali.

## FONTI

Questo NadirPoint, ove non esplicitamente scritto, è stato tratto principalmente dal seguente articolo di rassegna: Tony Antoniou, Alice Lin-in Tseng, *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1631. Dell'articolo originale in inglese, che contiene ben 134 riferimenti bibliografici, è possibile richiederne una versione PDF a: [nadironlus@libero.it](mailto:nadironlus@libero.it)

*“ La vera scienza è quella vicina all'uomo, non una scienza astratta e distaccata dalla realtà e dalle abitudini sociali.”*

