

Hypericum perforatum L.
Luci ed ombre di un "farmaco" di grande attualità

S. RICCIUTI

Estratto da

IL POLICLINICO - Sez. Pratica
Vol. 108 - Numero 10 - 31 Ottobre 2001

EDIZIONI LUIGI POZZI - ROMA

Hypericum perforatum L.

Luci ed ombre di un "farmaco" di grande attualità

S. RICCIUTI

Hypericum perforatum: an herbal remedy of renewed interest.

Hypericum perforatum (H) is for a long time an herbal remedy now used "per os" in treating depressive syndromes and locally in management of wounds and burns.

In mild to moderate depression the therapeutic efficacy of H is good if not perhaps equal to that of synthetic antidepressive drugs (like fluoxetine) but with a significantly more tolerability.

The only problem with the use of H is concerned with clinically relevant interactions of this medicinal plant with several important drugs. The plasma levels of cyclosporin (used primarily in organ transplantation), digoxin and indinavir (inhibitor of HIV protease) simultaneously taken with H preparations, are often reduced with a dangerous decrease of therapeutic activity. The efficacy of other drugs (oral anticoagulants, anticonvulsivants, oral contraceptives, theophylline etc.) will be reduced by co-administration of H.

Generally these phenomena are the consequence of the action of H on cytochrome P-450, an enzyme family of major important in metabolism of drugs.

Unfortunately these interactions are not promptly recognized by the practitioner because he is unaware of H intake (in automedication) by the patient.

For these reasons it would be advisable to classify H as a drug and that the manufacturer's labelling enclosed in the drug pack age would clearly mention the most frequent and important drug-to-drug interactions. Also it is to be hoped that physicians would acquire a more pertinent knowledge about the actions and interactions of this herbal remedy.

In this way a careful clinical history of the patient will consent to the internist a safer prescription of drug.

KEY WORDS: *Hypericum perforatum*, St. John's worth, Herbal remedies, Depression, Drug interactions.

Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche,
Scuola di Fitoterapia, Università di Viterbo.

Per la corrispondenza: Dr. Sergio Ricciuti, Via Secondino Pagano 7, 03034 Cassino (FR).

Introduzione

Negli ultimi anni l'automedicazione ha conosciuto una crescita costante, destinata a continuare nei prossimi anni per il processo di "delisting" (passaggio dalla classe A del prontuario terapeutico alla classe C) necessario per consentire un risparmio sulla spesa sanitaria e reperire i fondi con cui assicurare l'assistenza pubblica alle patologie socialmente più rilevanti.

In realtà l'automedicazione non viene praticata solo con i farmaci S.O.P. (Senza Obbligo di Prescrizione) o O.T.C. (Over The Counter), gli unici acquistabili senza prescrizione medica, è infatti estremamente significativo il ricorso agli integratori alimentari che vengono percepiti dai cittadini come farmaci. Tra questi un ruolo importante è occupato dai prodotti naturali, ritenuti, dai più, innocui ed in questo settore il più diffuso, nelle sue diverse forme, è l'iperico, l'erba di San Giovanni.

L'iperico è ampiamente utilizzato ed autoprescritto nel trattamento della depressione da solo o in associazione ad altri prodotti. La convinzione che il prodotto naturale sia innocuo porta il paziente a non informare il medico, sottovalutando il rischio di interferenze su altre e contemporanee terapie.

D'altro canto anche il medico ha probabilmente sottovalutato la portata degli effetti dell'iperico anche se, negli ultimi due anni a seguito di clamorosi episodi riguardanti ciclosporina, indinavir, anti-concezionali, digitale etc. l'atteggiamento sembra essere mutato e c'è un maggiore interesse sulle azioni farmacologiche e sugli effetti avversi dell'erba di San Giovanni.

Un altro problema, anche questo sottovalutato anche se costantemente segnalato

dai ricercatori, riguarda la standardizzazione, cioè l'effettiva qualità dei prodotti in commercio che presentano caratteristiche e composizioni spesso differenti, pregiudicando un concetto fondamentale della terapia: l'equivalenza qualitativa delle somministrazioni di prodotti con finalità terapeutiche.

Le recenti acquisizioni sulla farmacologia dell'iperico hanno dimostrato che l'ipericina, universalmente utilizzata per esprimere il titolo delle preparazioni contenenti iperico, non è responsabile dell'attività antidepressiva (che sembra da attribuire all'iperforina ed all'intero fitocomplesso)!

Negli ultimi anni l'iperico è stato oggetto di numerose ed approfondite ricerche che hanno chiarito molti dubbi, individuato molti errori e limiti delle precedenti ricerche ed indicato il metodo da seguire per i lavori futuri.

In queste pagine vogliamo fornire una rassegna aggiornata delle caratteristiche e dei possibili effetti avversi, in pieno accordo con Tinsley che, già nel maggio del 1999, rilevava la necessità di una migliore conoscenza del farmaco da parte dei medici¹.

Cenni storici

Il nome deriva dal greco *hyper* (al di sopra) ed *eikon* (immagine), perché era consuetudine appendere la pianta al di sopra delle immagini delle divinità per tenere lontani gli spiriti del male². Fu ampiamente usata³ da Dioscoride, Galeno, Paracelso⁴ e Plinio il Vecchio ne segnala l'uso nelle ustioni⁵. Fu inserito da Andromaco il Vecchio nella formulazione della Teriaca. Nel medioevo veniva impropriamente utilizzato come diuretico, nella gotta,

nelle ulcere gastrointestinali e nelle epatopatie, ma veniva anche utilizzato con successo per uso topico nelle ferite e nelle ustioni sotto forma di olio³. Scacciadiavoli perché nel Medioevo si credeva avesse, forse per il suo odore di incenso, il potere di allontanare "il diavolo"⁴.

Botanica

Pianta erbacea perenne spontanea in Europa (originaria della Gran Bretagna) ed in Asia in zone con clima temperato su terreni asciutti e ghiaiosi. Ha un fusto rigido e ramoso alto da 30 a 50 cm., foglie disposte a due a due, una contro l'altra, punteggiate da macchiette (sono in realtà vescichette che contengono olio volatile) visibili solo guardando contro luce. I fiori gialli sono riuniti in infiorescenze ed hanno cinque petali disposti a stella. Nei petali sono presenti ghiandole nere che contengono un pigmento rosso, l'ipericina. La fioritura avviene dal mese di giugno (24 giugno S. Giovanni, il momento della massima fioritura) ad agosto.



Droga: sommità fiorite di *hypericum perforatum*.

Composizione^{5,6}

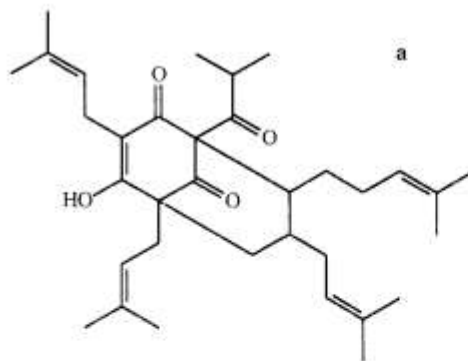
- Olio essenziale (1%) a-pinene ed altri monoterpeni.
- Ipericina ed altri naftodiantroni correlati (0.1-0.3%), pseudoipericina, isoipericina, protoipericina.
- Iperforina (3%).
- Flavonoidi (4-5%), iperina (iperoside), rutina, quercitrina e bisflavoni ecc.
- Xantoni.
- Tannini (10%).

Il principio attivo di riferimento è l'ipericina la cui quantità varia molto nelle differenti parti della pianta e nei diversi periodi dell'anno⁶. Southwell et al. hanno riscontrato in uno studio condotto per due stagioni consecutive che la concentrazione di ipericina/pseudoipericina tocca un minimo di 100 ppm d'inverno e raggiunge d'estate un picco di 3.000-5.000 ppm⁷. Kitanov in un interessante lavoro⁸ sulla presenza di ipericina e pseudoipericina in alcune specie di iperico rileva che:

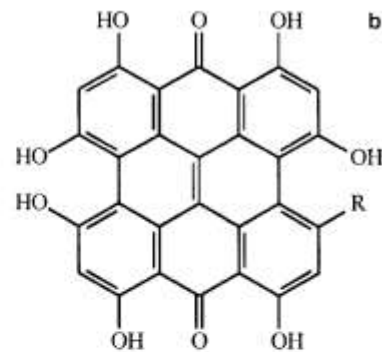
- sono state trovate in 27 delle 36 specie di iperico prese in considerazione;
- la maggioranza delle specie contengono entrambe;
- nella maggioranza delle specie la pseudoipericina è presente in quantità maggiore dell'ipericina;
- il contenuto di ipericina varia da 0.009% in *hypericum empetrifolium* a 0.512% in *hypericum boissieri*.

Il Ministero della Sanità con una circolare del 20 ottobre 1999 ha stabilito che:

1. va sempre indicata la titolazione in ipericina;
2. il suo apporto giornaliero non deve superare i 21 mcg/die, pari a mg. 7 di iperico titolato allo 0.3% di ipericina;



a - iperforina (fluroglucinoli).



b - ipericina (naftodiantroni).

3. in etichetta deve essere indicato il tenore di ipericina per dose giornaliera;

l'indicazione del titolo risponde ad una precisa esigenza terapeutica di standardizzazione del fitocomplesso, ma sembra, alla luce delle ricerche più recenti, che non sia l'ipericina ma l'iperforina il principale responsabile dell'azione antidepressiva dell'iperico. Le conseguenze sono di tutta evidenza: dovranno essere aggiornate le tabelle delle Farmacopee e riformulati i parametri di standardizzazione degli estratti. Addirittura, se l'iperforina dovesse avere, da sola, una azione migliore dell'estratto quest'ultimo perderebbe significato ed interesse terapeutico⁵, ma sembra che, nonostante l'iperforina sia il maggiore responsabile, l'attività antidepressiva non sia solo dovuta ad essa (L. Monti, *Acta Phytoterapeutica*, II, 1999)⁹.

Farmacodinamica

L'azione più importante dell'iperico è quella antidepressiva, sfruttata particolarmente nelle depressioni di lieve o moderata entità.

Tale attività è da attribuire al fitocomplesso in toto e non, come si riteneva ini-

zialmente, alla "sola" ipericina, con un meccanismo inibitorio sulle MAO (elevato nei confronti della MAO tipo A e modesto nei confronti della MAO tipo B)¹⁰.

Altri meccanismi responsabili dell'attività antidepressiva sono rappresentati dall'incremento quantitativo dei neurotrasmettitori e della inibizione delle COMT (catecolamin-O-metil-transferasi) con conseguente aumento della concentrazione di epinefrina, Nor-adrenalina e DOPA. La COMT, infatti, metabolizza ed inattiva queste catecolamine ed i loro metabolici deaminati catalizzando l'ortometilazione dell'idrossile in posizione 3 sull'anello aromatico della molecola catecolica¹¹.

L'azione antidepressiva è stata attribuita anche alla quercitina (inibitore MAO); in realtà il meccanismo d'azione dell'iperico nella depressione si rivela molto più complesso e può dipendere anche dall'inibizione della ricaptazione neuronale della serotonina della Nor-adrenalina e della dopamina, e dalla modulazione dell'espressione delle citochine. (IL-6 è correlata allo stato depressivo perché modula il tasso di cortisolo)¹².

Alcuni Autori, infine, ritengono che possano intervenire ulteriori meccanismi

quali l'inibizione della ricaptazione del GABA a livello presinaptico, l'aumento dei recettori post-sinaptici per la serotonina e l'aumento della secrezione notturna di melatonina¹³.

Altri composti, oltre l'ipericina, contribuiscono attivamente a determinare l'attività dell'iperico (Reuter H. D., *Farmacia Naturale*, 9, 32, 1994)⁵, come l'iperforina^{14,15} (inibitore non selettivo del reuptake di serotonina, noradrenalina e dopamina^{16,17,18}) e, più recentemente, l'adi-perforina¹⁹.

Generalmente sono necessarie due settimane perché si manifestino i primi effetti, che si fanno più evidenti fino alla quarta settimana, per poi stabilizzarsi. Di conseguenza i malati che non hanno ottenuto effetti favorevoli dopo la quarta settimana vengono classificati come non responder.

L'iperico sembra svolgere anche attività antivirale (nell'herpes simplex e nell'influenza)²⁰, da attribuire ad ipericina e pseudoipericina, che inibirebbero la protein-chinasi C impedendone la fosforilazione. È ipotizzabile anche una azione diretta sul virus⁵.

L'iperico trova indicazione anche in pediatria nel trattamento dell'enuresi e del "pavor nocturnus" in virtù della sua azione ansiolitica (iperforina e bisflavoni).

Nell'uso topico, l'iperico possiede attività antiflogistica ed anestetica nel trattamento delle ferite, delle ustioni e delle mialgie e favorisce la riparazione del rivestimento epidermico⁵.

Sono comunque necessarie ulteriori ampie sperimentazioni controllate per stabilire con certezza le diverse attività farmacologiche dell'iperico²¹.

Farmacocinetica

I dati al riguardo provengono dallo studio di alcuni componenti: ipericina ed iperforina.

In particolare la concentrazione sierica di ipericina raggiunge il picco entro 5-6 ore dalla somministrazione e lo steady-state in 4 giorni circa⁶.

L'emivita plasmatica di ipericina è di 25-28 ore, ma non si conoscono attualmente le sue vie metaboliche e le modalità di escrezione²².

Per quanto concerne l'iperforina il picco plasmatico viene raggiunto a 3,5 ore dalla somministrazione con un'emivita di 9-12 ore. Non sono stati osservati segni di accumulo anche dopo somministrazioni ripetute²³.

Studi clinici

Gli studi clinici riguardanti l'attività antidepressiva dell'iperico hanno cercato di stabilire la sua efficacia nei confronti del placebo e l'entità dell'effetto terapeutico in paragone con quello proprio dei farmaci antidepressivi di sintesi, quali i tricyclici (e tetracyclici) e la fluoxetina (Prozac).

1. Per quanto concerne il placebo il parere di tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento è che l'attività specifica dell'iperico è nettamente superiore all'effetto placebo. Linde, Ramirez e Mulrow²⁴ in una metanalisi di 23 studi condotti dal 1984 al 1994 concludevano per la superiorità dell'iperico rispetto al placebo. Peralto, questa metanalisi presentava alcuni limiti metodologici, quali l'impiego di differenti preparazioni di iperico, protocolli non omogenei etc.; più recentemente Linde e Mulrow analizzavano

con rigore metodologico 27 studi su 2291 pazienti e potevano confermare i risultati ottenuti in precedenza²⁵.

Ad analoghe conclusioni sono giunti Barnes et al., Hubner et al.²⁶ e Gaster et al.²⁷, questi ultimi autori parlano di una superiorità dell'iperico, rispetto al placebo, del 23- 55%.

2. Gli studi comparativi, intesi a valutare l'effetto clinico dell'iperico versus i farmaci antidepressivi di sintesi, hanno spesso documentato una pari efficacia per quanto riguarda il trattamento delle sindromi depressive di lieve o moderata entità. In particolare due lavori, pubblicati nel 1996, documentavano che l'iperico svolge un'azione antidepressiva pari, se non superiore, a quella della maprotilina (antidepressivo tetraciclico)^{28,29}. Più recentemente Schrader³⁰ in uno studio in doppio cieco, randomizzato su 240 pazienti, ha potuto stabilire – con l'impiego della Hamilton Depression Scale – la sostanziale equivalenza (se non una certa superiorità) dell'effetto terapeutico di iperico versus fluoxetina. Volz e Laux³¹ sono giunti alle stesse conclusioni di Schrader partendo dall'esame di alcuni lavori "controllati", anche se non si è trattato di una vera metanalisi condotta con il dovuto rigore metodologico.

Woelk³² in uno studio multicentrico doppio cieco randomizzato su 324 pazienti con forme depressive di lieve o moderata entità, afferma che l'iperico è equivalente, sul piano terapeutico, alla imipramina, ma con il vantaggio, per l'iperico, di una migliore tollerabilità.

Secondo Di Carlo et al.¹⁶ l'iperico – definito come il "Prozac, del regno vegetale", offre significativi vantaggi rispetto agli antidepressivi di sintesi e

deve essere considerato, nonostante le interazioni con diversi farmaci, un prodotto di prima scelta nella depressione moderata. Anche Field et al. danno una valutazione positiva di questa pianta medicinale³³.

Gaster²⁷, invece, in base all'esame di otto studi pubblicati in letteratura, giunge alla conclusione che l'iperico è inferiore (dal 6 al 18%) ai farmaci triciclici sul piano dell'efficacia terapeutica.

Tutti gli Autori sono comunque concordi nell'affermare la migliore tollerabilità dell'iperico nei confronti dei farmaci triciclici e della fluoxetina.

I buoni risultati ottenuti, in particolare la tollerabilità e la "compliance", sono incoraggianti e gli autori ritengono che ci siano le condizioni per approfondire gli studi con ulteriori indagini a doppio cieco nella sindrome premestruale³⁴. Lusinghieri i risultati nei sintomi psicologici e neurovegetativi della menopausa: secondo Grube et al. si ha un sostanziale miglioramento della sintomatologia nella grande maggioranza delle donne (76,4%)³⁵.

Effetti avversi

Gli effetti avversi dell'iperico – nelle dosi normali e secondo le modalità consigliate dai diversi Autori e ribadite dalle circolari del Ministero della Sanità – sono piuttosto rari, nell'ordine dell'1-8%^{6,36}. In realtà in alcune pubblicazioni sono riferite percentuali più elevate (23-40%) ma c'è da tener presente che troppo spesso l'assunzione di iperico non è controllata dal medico. In ogni caso si tratta di fenomeni di lieve entità: disturbi gastrointestinali, reazioni allergiche²⁰, cefalea etc. Ben superiori, invece, per frequenza e

gravità, gli effetti avversi dei farmaci antidepressivi di sintesi: agitazione, vertigini, disfunzioni erettile etc.

Si possono avere, in casi rarissimi, effetti avversi gravi, specie quando viene assunto (in automedicazione) insieme a farmaci antidepressivi prescritti dal me-

dico, che non è stato informato dal paziente sull'uso contemporaneo dell'iperico. Di qui il rischio di effetti collaterali soprattutto per i grandi consumatori di iperico³⁷. La forma più grave, tra questi effetti avversi, è la cosiddetta sindrome serotoninergica³⁷. Non si conosce tuttora il meccanismo esatto di tale sindrome; essa comunque, è provocata da una eccessiva attività serotoninergica nel SNC probabilmente attraverso l'attivazione dei recettori 5HT_{1A}. È possibile anche l'intervento della dopamina e dei recettori 5HT₂. La sindrome serotoninergica si manifesta generalmente quando due o più sostanze serotoninergiche, con differenti meccanismi di azione, vengono somministrate contemporaneamente od in rapida successione.

Nelle affezioni depressive la sindrome è stata descritta quando si associano inibitori della MAO e farmaci che bloccano la ricaptazione della serotonina o quando insieme all'iperico vengono assunti farmaci antidepressivi di sintesi (triciclici, fluoxetina etc.). La sindrome serotoninergica è caratterizzata da profonde alterazioni dello stato mentale, del comportamento, della attività neuromuscolare e da marcata instabilità autonoma associate ad ipertermia, rigidità muscolare, diarrea, disidratazione. Nelle forme più gravi si può giungere al decesso se non si interviene rapidamente in sede di unità di terapia intensiva.

Secondo Firenzuoli¹³ l'effetto mutageno (da ascrivere potenzialmente alla quercitina) è nullo. La quercitina è sostanza ubiquitaria, contenuta non solo nelle piante medicinali, ma anche nella frutta e nella verdura e viene quotidianamente assunta nella misura di decine di milligrammi al giorno; a questi dosaggi non comporta alcun rischio (National Institute of Health)³⁸.



Altre controindicazioni riguardano: ipertesi e soggetti con fotosensibilità accertata²⁰. In gravidanza l'iperico è controindicato o da usare con cautela²⁰.

Interazioni

Si tratta di un problema di sempre maggior rilevanza in terapia clinica per l'aumento del numero e della "potenza" dei farmaci a nostra disposizione.

Per quanto concerne l'iperico¹⁴ i rischi di interazioni che possono ridurre l'efficacia di molti farmaci importanti, o aumentarne oltre misura l'effetto farmacodinamico, sono legati alla diffusa e finora poco controllabile abitudine all'automedicazione. La convinzione che i prodotti naturali, ed in particolare i rimedi di origine vegetale, siano innocui (convinzione alimentata dalla facilità con cui vengono diffusi da stampa e da trasmissioni radiotelevisive messaggi pubblicitari privi di adeguati controlli) fa dimenticare al malato che si tratta spesso di principi attivi capaci di interagire con i "farmaci tradizionali". Il medico non viene informato e non pensa sempre a ricercare con una buona anamnesi eventi e situazioni che possano alterare l'effetto terapeutico dei farmaci che si appresta a prescrivere.

Numerose osservazioni cliniche documentano in maniera inequivocabile la capacità dell'iperico di interagire con farmaci di primaria importanza riducendo per lo più la concentrazione ematica e pertanto l'effetto terapeutico.

L'induzione enzimatica da parte dell'iperico si traduce in una metabolizzazione più intensa e più rapida del farmaco con evidente compromissione della sua efficacia. Inoltre la brusca sospensione dell'iperico può portare, per rimbalzo, ad

abnormi concentrazioni ematiche del farmaco in questione, di cui era stato aumentato il dosaggio per bilanciare l'effetto inducente dell'iperico.

L'interazione farmacologica è da riferire per lo più all'interferenza dell'iperico sulle varie subunità del citocromo P-450, enzima chiave nella metabolizzazione di moltissimi farmaci.

I farmaci "vittime" di questa eccessiva metabolizzazione da induzione enzimatica sono numerosi:

1. la ciclosporina⁴⁰, farmaco immunosoppressore fondamentale nel trattamento di molte affezioni immunomediate e soprattutto nella gestione dei trapianti, subisce una significativa riduzione del tasso ematico con l'assunzione contemporanea di iperico e, quindi, con grave rischio di rigetto;
2. l'iperico riduce il tasso ematico di digossina fino al 25% (induzione di una glicoproteina P con aumentato efflusso nel lume intestinale del farmaco). Questo dato deve mettere in allarme internisti e cardiologi ogni qualvolta ci sia il sospetto di assunzione di iperico nei cardiopatici^{41,42};
3. degna di particolare attenzione da parte del medico è l'interazione tra iperico e gli inibitori della proteasi virale di HIV¹³. L'efficacia, ad esempio, di indinavir può essere gravemente compromessa e si ritiene che l'iperico possa indurre in seguito resistenza a tale farmaco⁴³. A questo riguardo negli USA la FDA raccomanda vivamente al medico di interrogare con insistenza il malato di AIDS circa un'eventuale assunzione di iperico³⁸. Assai più raramente l'iperico interagisce aumentando la concentrazione del farmaco tramite l'inibi-

zione di alcune subunità del citocromo P450^{20,44}. Fenomeni particolarmente pericolosi si osservano quando l'iperico viene associato ai farmaci antidepressivi di sintesi, per la sommazione degli effetti farmacodinamici. Come sopra abbiamo accennato, l'evento più temibile – anche se di raro riscontro – è rappresentato dalla insorgenza della sindrome serotoninergica;

4. anche gli anticoagulanti orali (warfarin), la teofillina, i contraccettivi orali e gli anticonvulsivanti vedono ridotta la loro concentrazione per l'uso contemporaneo dell'iperico che, in questi casi dovrebbe essere sospeso¹⁴.

Impiego clinico e modalità di somministrazione

L'impiego clinico di maggiore importanza è nel trattamento delle sindromi depressive lievi o moderate e nella depressione del climaterio¹³. A tal scopo vengono usati l'estratto standardizzato ad alto titolo di flavonoidi e la tintura madre preparata dalla pianta fresca⁵.

1. Estratto Secco – la F.U. Italiana indica dosaggi di estratto secco di 300 mg/die pari a 1 mg/die di iperforina in due o tre somministrazioni, preferibilmente lontano dai pasti. La F.U. austriaca indica dosaggi superiori, pari a 600-900 mg/die (1.8-2.7 mg di iperforina). La F.U. Tedesca consiglia dosaggi di 900 mg/die.
2. Tintura Madre – 50 gtt due tre volte al dì.

Nella depressione grave l'iperico non può e non deve rappresentare il farmaco di prima scelta^{45,46}. Nel 2001 hanno condotto uno studio su 200 pazienti adulti, affetti da gravi forme di depressione,

trattati per 8 settimane con 900 mg/die nelle prime quattro settimane e poi con 1.200 mg/die. L'iperico è stato ben tollerato (solo cefalea come reazione avversa) ma non è risultato in alcun modo efficace⁴⁶. D'altra parte Schulthe propone di usare gli antidepressivi sintetici solo in caso di assenza di risultati con l'iperico⁴⁷. Indica in 900 mg al dì un dosaggio efficace nella depressione da moderata a severa con una buona tollerabilità, sovrapponibile a quella del placebo. Non ha ancora elementi circa il prolungamento nel tempo della malattia.

Il trattamento topico, nelle ferite, ustioni, piaghe, pruriti⁵, ormai consolidato nella tradizione, viene effettuato con infuso al 5%, olio e crema.

Conclusioni

L'iperico rappresenta una interessante e ben tollerata alternativa terapeutica agli antidepressivi di sintesi. È un "farmaco" di provata efficacia nelle sindromi depressive di lieve e moderata entità ed i problemi, di cui abbiamo parlato, nascono da un uso indiscriminato dell'integratore alimentare, assunto troppo spesso in automedicazione. La percezione di innocuità, peraltro comune alla quasi totalità dei prodotti naturali, fa sì che i pazienti non informino i medici e che i medici non avvertano la necessità di documentarsi maggiormente sulle caratteristiche di queste piante medicinali.

Le acquisizioni di questi ultimi anni stanno facendo riscrivere la storia dell'iperico, tuttora titolato in ipericina, anche se quest'ultima ha una attività del tutto marginale.

I problemi riguardano soprattutto l'interazione con altri farmaci dovute all'attività dell'iperico sulle varie subunità del

citocromo P450, enzima chiave nel metabolismo di moltissimi farmaci. La biodisponibilità di questi farmaci viene così ridotta, talora in misura cospicua, e l'efficacia decisamente compromessa.

È sicuramente auspicabile una attenta vigilanza da parte del medico mentre si deve scoraggiare (e non solo per l'iperico) l'abitudine a l'automedicazione. A questo riguardo molto devono fare i mezzi di comunicazione ed in particolare la televisione con i programmi di divulgazione medica e con il controllo di certe forme ingannevoli e potenzialmente pericolose di pubblicità.

Sarebbe comunque opportuno classificare ufficialmente l'iperico come farmaco e vietarne l'utilizzo come integratore alimentare. In tal modo verrebbe assicurata una informazione corretta e controllata tramite il foglietto illustrativo e verrebbe anche controllata la pubblicità che dovrebbe essere autorizzata dal Ministero della Sanità e "per ultimo ma non da ultimo" verrebbe assicurata la migliore qualità del prodotto e la sua corrispondenza agli standard quali-quantitativi.

Fortunatamente alcune aziende, in modo del tutto autonomo, stanno registrando come farmaci le loro preparazioni a base di iperico. Questa scelta oltre a garantire e certificare il prodotto assicura una corretta informazione ai cittadini mettendoli in guardia sulle possibili interazioni con i farmaci prescritti dal medico.

* * * *

Disposizioni del Ministero della Sanità:

Conseguenza di queste interazioni è stata la modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti ciclosporina, digossina, teofillina, warfarin disposta dal Ministero della Sanità²⁹ che ha inserito le seguenti diciture:

contraccettivi orali: *"I pazienti trattati con contraccettivi orali non dovrebbero assumere preparazioni a base di hypericum perforatum, in quanto l'assunzione contemporanea di preparazioni a base di hypericum perforatum possono causare perdita dell'efficacia anticoncezionale".*

Limitatamente alle specialità medicinali contenenti, ciclosporina, digossina, teofillina, warfarin:

"I pazienti trattati con, ciclosporina, digossina, teofillina, warfarin non dovrebbero assumere preparazioni a base di hypericum perforatum, in quanto l'assunzione contemporanea di preparazioni a base di hypericum perforatum può causare diminuzione dell'efficacia terapeutica di, ciclosporina, digossina, teofillina, warfarin".

Le suddette modifiche dovranno essere apportate per il riassunto delle caratteristiche del prodotto dall'8 luglio 2000 e per il foglio illustrativo dal primo lotto di produzione successivo all'8 luglio 2000.

Sulla medesima G.U. n. 106 del 9 maggio 2000 con un altro Decreto, datato 18 aprile 2000, il Ministero della Sanità ha, inoltre, disposto la modifica degli stampati di specialità medicinali a base di hypericum perforatum e sue preparazioni.

Tutte le aziende titolari di AIC di specialità medicinali contenenti hypericum perforatum dovranno integrare gli stampati con le diciture di seguito riportate:

Sez. 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso.

Le sostanze presenti nelle preparazioni a base di hypericum perforatum causano induzione di diversi enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Ciò può portare a ridotti livelli plasmatici e a minore efficacia dei medicinali assunti contemporaneamente. Per questo motivo, si sconsiglia di assumere preparazioni a base di hypericum perforatum insieme ad altri farmaci, se non dopo aver accertato la possibilità di interazioni (vedi sez. 4.5 - Interazioni).

Sez. 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.

Le sostanze presenti nelle preparazioni a base di hypericum perforatum causano induzione di diversi enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci. Ciò può portare a ridotti livelli plasmatici e a minore efficacia dei medicinali assunti contemporaneamente.

Pazienti trattati con indinavir e, per estrapolazione, probabilmente anche con altri farmaci antiretrovirali per la terapia dell'infezione da HIV-1, non devono assumere prodotti contenenti preparazioni a base di *hypericum perforatum* perché ciò può risultare nella perdita dell'efficacia terapeutica e concorrere allo sviluppo di resistenza.

Diminuzione dei livelli plasmatici o riduzione clinicamente significativa dell'efficacia quando somministrati contemporaneamente a preparazioni a base di *hypericum perforatum* è stata osservata con warfarin, ciclosporina, teofillina, digossina.

Sono stati riportati casi di ripresa del ciclo mestruale, con perdita dell'effetto anticoncezionale, quando preparazioni a base di *hypericum perforatum* sono state somministrate insieme a contraccettivi orali.

Questi dati suggeriscono che le preparazioni a base di *hypericum perforatum* inducono un vasto range di enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci, come ad esempio il citocromo P450 1A2, 3A4 e 2C9.

Le preparazioni a base di *hypericum perforatum* quindi, non dovrebbero essere associate a farmaci metabolizzati da questi enzimi.

L'uso concomitante di preparazioni a base di *hypericum perforatum* con antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina è sconsigliato.

Le suddette modifiche dovranno essere apportate per il riassunto delle caratteristiche del prodotto dall'8 luglio 2000 e per il foglio illustrativo dal primo lotto di produzione successivo all'8 luglio 2000.

La tabella indica alcuni farmaci metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450 inducibili da *Hypericum perforatum*²⁰:

CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4
Estradiolo	Fenitoina	Carbamazepina
Imipramina	Tolbutamide	Chinidina
Teofillina	Torasemide	Ciclosporina
Warfarin		Digitossina
		Diltiazem
		Eritromicina
		Etinilestradiolo
		Flutamide
		Losartan
		Nifedipina
		Steroidi (es. cortisolo)
		Tacralimus
		Tamoxifene
		Taxolo

RIASSUNTO

RICCIUTI S.: *Hypericum perforatum* L. Luci ed ombre di un "farmaco" di grande attualità.

Hypericum perforatum (H) è una pianta medicinale da lunghissimo tempo impiegata per via orale nella terapia delle sindromi depressive e per uso topico nel trattamento di ustioni e ferite.

Nelle sindromi depressive di lieve o moderata entità H è caratterizzato da una efficacia terapeutica più che soddisfacente se non pari a quella dei farmaci antidepressivi di sintesi, rispetto ai quali è dimostrata una maggiore tollerabilità.

L'unico vero problema che può sorgere con la somministrazione di H è rappresentato dalla interazione con alcuni importanti farmaci. Ad esempio la ciclosporina, la digossina, l'indinavir vedono ridotta — spesso in misura cospicua — la loro concentrazione sierica e, quindi, la loro efficacia terapeutica. Tale induzione enzimatica interessa anche altri medicamenti, quali anticoagulanti e contraccettivi orali, anticonvulsivanti, teofillinici. Questi fenomeni sono per lo più da attribuire alla azione di H sul citocromo P-450, enzima chiave nel metabolismo di molti farmaci.

Tali interazioni spesso sfuggono al medico poiché questi non è al corrente dell'assunzione dell'iperico in automedicazione da parte del malato.

Pertanto è auspicabile che H venga classificato come farmaco, che nelle schede tecniche e nei foglietti illustrativi si faccia chiara menzione di tali interazioni farmacologiche.

In ogni caso è importante che il medico curante conosca meglio le azioni e le interazioni di questa pianta medicinale e chieda al malato, con una anamnesi accurata, se ha assunto o sta assumendo H, ogni qual volta ritiene necessario prescrivere una particolare terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. TINSLEY J.A.: *The hazards of psychotropic herbs*. Minn Med, 1999; **82**(5): 29-31.
2. BRICO B.: *Luomo, la fitoterapia, la gemmoterapia*. Tecniche Nuove, pag. 182.
3. SIGNORE G.: *Hypericum perforatum la pianta officinale ad azione antidepressiva*. Farmacia anno duemila. Roma; Ed. Roma, 90-95.
4. POLDINGER W.: *History of St. Johns wort*. Schweiz Rundsch Med Prax, 2000 **14**; **89**(50): 2102-2019.

5. CAMPANINI E.: *Dizionario di Fitoterapia e Piante Medicinali*. Tecniche Nuove, 252-204.
6. The Medical Letter, 1998; **27**(4): 17.
7. SOUTHWELL L.A., BOURKE C.A.: *Seasonal variation in hypericin content of Hypericum perforatum L. (St. John's Wort)*. *Phytochemistry*, 2001; **56**(5): 437-441.
8. KITANOV G.M.: *Hypericin and pseudohypericin in some Hypericum species*. *Biochem Syst Ecol*, 2001, **1**; **29**(2): 171-178.
9. MONTE: *Acta Phytoterapeutica II*, 1999.
10. COIT J.M.: *In vitro receptor binding and enzyme inhibition by hypericum perforatum extract*. *Pharmacopsychiatry*, 1997; **30**(Suppl. II): 108-112.
11. WILSON J.D. et al.: *Williams Textbook of Endocrinology*, IX Edition. Philadelphia: Saunders, 1998; 665.
12. BOMBARDELLI E. et al.: *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, 1995; **66**(1): 43-68.
13. FIRENZUOLI F.: *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Tecniche Nuove, pag. 132.
14. BARNES J., ANDERSON L.A., PHILLIPSON J.D.: *St. John's wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties*. *J Pharm Pharmacol*, 2001; **53**(5): 583-600.
15. MULLER W.E., SINGER A., WONNEMANN M.: *Mechanism of action of St. John's wort extract*. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2000; **89**(50): 2111-2121.
16. DI CARO G., BORRELLI F., ERNST E., IZZO A.A.: *St. John's wort: Prozac from the plant kingdom*. *Trends Pharmacol Sci*, 2001; **22**(6): 292-297.
17. LAAKMAN G., SCHULE C., BAGHAI T. et al.: *St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy*. *Pharmacopsychiatry*, 1998; **31**(Suppl.): 54-59.
18. GRUBE B., WALPER A., WHEATLEY D.: *St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin*. *Adv Ther*, 1999; **16**(4): 177-186.
19. JENSEN A.G., HANSEN S.H., NIELSEN E.O.: *Adhyperforin as a contributor to the effect of Hypericum perforatum L. in biochemical models of antidepressant activity*. *Life Sci*, 2001; **68**(14): 1593-1605.
20. CAPASSO F., GRANDOLINI G.: *Fitofarmacia impiego razionale delle droghe vegetali*. II ed. Springer.
21. GREESON J.M., SANFORD B., MONTE D.A.: *St. John's wort (Hypericum perforatum): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature*. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; **153**(4): 402-414.
22. BROCKMOLLER J., REUM T., BAUER S. et al.: *Hypericin and pseudohypericin pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans*. *Pharmacopsychiatry*, 1997; **31**(Suppl. 2): 94-101.
23. BIBER A., FISHER H., ROMER A. et al.: *Oral bioavailability of hyperforin from Hypericum extracts in rats and human volunteers*. *Pharmacopsychiatry*, 1998; **31**(Suppl.): 36-43.
24. LINDE K., RAMIREZ G., MULROW C.D. et al.: *St. John's wort for depression: an overview and metaanalysis of randomised clinical trials*. *BMJ*, 1996; **313**: 253-258.
25. LINDE K., MULROW C.D.: *St. John's wort for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; (2): CD000448.
26. HUBNER W.D. et al.: *Hypericum treatment of mild depression with somatic symptoms*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994; **7**(Suppl. 1): 12-14.
27. GASTER B., HOLROYD J.: *St. John's wort for depression: a systematic review*. *Arch Intern Med*, 2000; **160**(2): 152-156.
28. HARRER G. et al.: *Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double blind study*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994; **7**(Suppl. 1): 24-28.
29. JOHNSON A.U. et al.: *Effects of hypericum perforatum extract LI 160 compared with maprotiline on resting EEG and evoked potential in 24 volunteers*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994; **7**(Suppl. 1): 44-46.
30. SCHRADER E.: *Equivalence of St. John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression*. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000; **15**(2): 61-68.
31. VOLZ H.P., LAUX P.: *Potential treatment for subthreshold and mild depression: a comparison of St. John's wort extracts and fluoxetine*. *Compr Psychiatry*, 2000; **41**(2 Suppl. 1): 133-137.
32. WOELK H.: *Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial*. *BMJ*, 2000; **321**(7260): 536-539.
33. FIELD H.L., MONTE D.A., GREFSON J.M., KUNKEL E.J.: *St. John's Wort*. *Int J Psychiatry Med*, 2000; **30**(3): 203-219.
34. VORBACH E.U., ARNOELT K.H., WOLPERT E.: *St. John's wort: a potential therapy for elderly depressed patients?* *Drugs Aging*, 2000; **16**(3): 189-197.
35. AMERICAN HOSPITAL FORMULARY SERVICE: *Drug Information*. Am Soc of Health System Pharmacists, 1997; 1703.
36. SCHWIZ V.: *Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum*

- preparations. *Phytomedicine*, 2001; **8**(2): 152-160.
37. MÜLLER W.E., SINGER A., WÖNNEMANN M. et al.: *Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of Hypericum extract*. *Pharmacopsychiatr*, 1998; **31**(Suppl.): 16-21.
 38. FOOD DRUG ADMINISTRATION: *Risk of drug interactions with St. John's wort and indinavir and other drugs*. www.fda.gov/cder/drug/advisorv/stjwort.htm.
 39. BECKMAN S.E., SOMMI R.W., SWITZER J.: *Consumer use of St. John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability*. *Pharmacotherapy*, 2000; **20**(5): 568-574.
 40. MAI L., KRIGER H., BUDDE K., JOHNE A., BROCKMÖLLER J., NEUWAYER H.H., ROOTS I.: *Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (Hypericum perforatum) with the immunosuppressant cyclosporin*. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000; **38**(10): 500-502.
 41. JOHNE A., BROCKMÖLLER J., BAUER S., MAURER A., LANGHEINRICH M., ROOTS I.: *Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum)*. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; **66**(4): 338-45.
 42. TSUNG O. CHENG: *St. John's Wort Interaction with Digoxin*. *Arch Intern Med*, 2000; **160**(16): 2548.
 43. PISCITELLI S.C., BURSTEIN A.H., CHAITT D., ALFARO R.M., FALLON J.: *Indinavir concentrations and St. John's wort*. *Lancet*, 2000; **355**(9203): 547-548.
 44. OBACH R.S.: *Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000; **294**(1): 88-95.
 45. NANGIA M., SYED W., DORAISWAMY P.M.: *Efficacy and safety of St. John's wort for the treatment of major depression*. *Public Health Nutr*, 2000; **3**(4A): 487-494.
 46. SHELTON R.C., KELLER M.B., GELENBERG A., DENNER D.L. et al.: *Effectiveness of St. John's wort in major depression: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2001; **285**(15): 1978-1986.
 47. SCHULTE P.F.: *Saint John's Wort as an antidepressant*. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2000; **144**(38): 1820-1825.
 49. MINISTERO DELLA SANITÀ: *G.U. n. 106 del 9/5/2000 decreto del 18/04/2000 - modifica stampati*.
 50. MINISTERO DELLA SANITÀ: *Nota del prot. n. F800/F5/2746 30/32000: Hypericum Perforatum e rischio di interazioni con altri medicinali*.