

Hypericum perforatum (IPERICO)

È una pianta ampiamente diffusa, nota nei paesi anglosassoni come erba di S. Giovanni (St. John Wort). I fiori sono la parte della pianta da cui si ottengono gli estratti normalmente utilizzati. Un elenco delle preparazioni disponibili in Italia è riportato in [Tabella I](#). Da sempre utilizzato per diverse patologie, recentemente l'iperico ha raggiunto grande popolarità per la sua efficacia nell'alleviare la depressione di grado lieve moderato ^(1,2). Fra le sostanze dell'iperico, implicate in questa azione, vi sarebbero l'ipericina, l'iperforina e i flavonoidi ^(3,4,5), il cui meccanismo d'azione sarebbe da riportare ad una attività sui neurotrasmettitori cerebrali, quali serotonina, dopamina e noradrenalina ⁽³⁾.

La dose media normalmente utilizzata per ottenere effetti antidepressivi è di 900 mg (fra 600 e 1200) al giorno di estratto secco suddiviso in tre dosi ^(6,7).

Gli estratti sono in genere ben tollerati. Effetti collaterali minori ([Tabella II](#)) come nausea, rash, astenia, irrequietezza, sono stati osservati nel corso di studi clinici in una percentuale che va dal 2,4 al 7,4 % ^(8,9). Vengono anche riportati secchezza delle fauci, vertigini e confusione mentale ⁽¹⁰⁾. Per quanto riguarda la fotosensibilità (frequentemente riportata come possibile effetto collaterale), nell'uomo sono stati documentati solo due casi: uno in un soggetto che ha fatto uso di iperico per 3 anni ⁽¹¹⁾, ed un altro caso che riguarda una donna di 35 anni, che dopo 4 settimane trattamento, sviluppò una neuropatia non meglio specificata ⁽¹²⁾. In entrambi i casi i sintomi regredirono in seguito alla sospensione del trattamento. Altri studi indicano che la fotosensibilità si manifesti con dosaggi più alti rispetto alla dose consigliata ⁽¹³⁾.

Sono riportati anche effetti avversi gravi ([Tabella II](#)) Un paziente di 20 anni, cui era stata diagnosticata una psicosi maniaco-depressiva e che aveva sostituito la cura prescritta per il disturbo bipolare con l'iperico alla dose comunemente consigliata di 900 mg/die, manifestò un episodio caratterizzato da estrema agitazione, irritabilità, ansia e insonnia ⁽¹⁴⁾. Una donna di 51 anni, che a 26 anni aveva avuto un episodio di agitazione di tipo psicotico, cui era seguito un trattamento con litio e aloperidolo fino all'età di 41 anni senza manifestare ulteriori sintomi psichiatrici, andò incontro ad agitazione psicomotoria con comportamento bizzarro e linguaggio disorganizzato ⁽¹⁵⁾, dopo alcuni giorni dalla autosomministrazione, su consiglio della sorella, di iperico (900 mg/die). La sintomatologia è regredita una volta sospeso l'iperico ed iniziata terapia con litio e aloperidolo. In entrambi i casi sopra riportati la comparsa della sintomatologia è stata messa in relazione con l'assunzione di iperico ⁽¹⁴⁾. Dopo questa prima segnalazione, sono comparsi in letteratura altri tre casi di possibile induzione di mania in relazione all'uso di iperico ⁽¹⁵⁾. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che l'incidenza di reazioni avverse in trattamenti a breve-medio termine (2-8 settimane) è più bassa di quella associata ad antidepressivi triciclici ⁽¹⁶⁾. Tuttavia gli stessi autori sottolineano come siano ancora insufficienti i dati sul trattamento a lungo termine e come siano inesistenti gli studi sulla teratogenesi, cioè le conoscenze dei possibili effetti dell'iperico nelle donne in gravidanza.

Sono documentate alcune interazioni tra iperico e farmaci ([Tabella III](#)). Sindrome serotoninergica è stata riscontrata in pazienti che hanno associato l'iperico a farmaci antidepressivi quali sertralina, nefazodone ⁽¹⁷⁾ e trazodone ⁽¹⁸⁾. La sindrome serotoninergica è caratterizzata da alterazione dello stato mentale ed anomalie neuromuscolari quali tremore, aumento dei riflessi tendinei o mioclonie ed è correlata al trattamento con farmaci che aumentano l'attività del sistema serotoninergico ⁽¹⁹⁾. Letargia ed incoerenza sono state descritte dopo associazione di paroxetina ed iperico ⁽²⁰⁾.

L'iperico infine determina alterazioni della cinetica di altri farmaci: riduce la concentrazione serica di teofillina ⁽²¹⁾, digossina ⁽²²⁾ e ciclosporina ⁽²³⁾, l'AUC della stessa digossina ⁽²²⁾ e del fenprocumone ⁽²⁴⁾. Molti studi, ma non tutti, indicano che l'iperico sia un inibitore degli isoenzimi del citocromo P450 ⁽²⁵⁾.

Tabella I. Elenco di prodotti erboristici/dietetici, in vendita in Italia, contenenti Hypericum perforatum (estratto secco) e somministrati per via orale.

| | |
|-------------------|--------------|
| Iperico | ABOCA |
| Hypermoral | ANGELINI MED |
| Iperico ALIM | ARKOFARM |
| Iperico | ARKOPHARMA |
| Iperidyn | BIOMEDICINE |
| Iperico Neurosome | BIOVITA |
| Iperico | BODY SPRING |
| Iperico | ERBEX |
| Hypericum | ESI |

| | |
|-------------------|-------------|
| Mithén | FIDIA |
| Hyperic | GHEOS |
| Hyperium Passifl | NAMED |
| Iperico ESS | PHARBENIA |
| Hypericum Neovita | PHARMALIFE |
| Hypericin | SPECCHIASOL |

Tabella II. Segnalazioni di reazioni avverse in soggetti in trattamento con Hypericum perforatum.

| | Reazione avversa | Referenza bibliografica |
|-------------------------------------|---|---|
| <i>Effetti collaterali minori</i> | Nausea, rash, astenia, irrequietezza. | Woelk H. et al., J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1994; 7 (Suppl 1): S34-S38. Schrader E. et al., Hum. Psychopharmacol. 1998; 13: 163-169. |
| | Secchezza delle fauci, vertigini, confusione mentale. | St. John's wort. Med. Lett. Drugs Ther. 1997; 39: 107-108. |
| | Fotosensibilità | Golsch S. et al., Hautarzt 1997; 48: 249-252. Bove GM et al., Lancet 1998; 352: 1121-1122. |
| <i>Effetti collaterali maggiori</i> | Mania | Nierenberg AA et al., Biol. Psychiatry 1999; 46: 1707-1708. Moses EL et al., J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 115-117. |
| | Sindrome serotoninergica | Lantz MS et al., J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 1999; 12: 7-10. |

Tabella III. Interazioni tra iperico e farmaci, con conseguenze cliniche o laboratoristiche della interazione.

| Farmaco | Conseguenze | Referenza bibliografica |
|----------------|---|---|
| Paroxetina | Letargia/incoerenza | Gordon JB. Am Fam Phys. 1998; 57: 950. |
| Trazodone | Lieve sindrome serotoninergica | Demott K. Clin Psychiatry News 1998; 26; 28. |
| Sertralina | Lieve sindrome serotoninergica | Lantz et al. J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 1999; 12: 7-10. |
| Nefazodone | Lieve sindrome serotoninergica | Lantz et al. J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 1999; 12: 7-10. |
| Teofillina | Riduzione della concentrazione | Nebel et al. Ann. Pharmacother 1999; 33: 502. |
| Digossina | Riduzione dell'AUC, della concentrazione di picco e della concentrazione totale | Johne et al. Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 338-345. |
| Fenprocumone | Riduzione dell'AUC | Maurer et al. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: A22. |
| Ciclosporina | Riduzione della concentrazione | Bon et al Schweitzer Apothekerzeitung 1999; 16:535-536. |

Bibliografia

1. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Br. Med. J.* 1996; 313: 253-258.
2. Gaster B, Holroyd J. St. John's Wort for Depression - A Systematic Review. 2000; 160: 152-156.
3. Bennett DA Jr, Phun L, Polk JF, Voglino SA, Zlotnik V, Raffa RB. Neuropharmacology of St. John's Wort (Hypericum). *Ann. Pharmacother.* 1998; 32: 1201-1208.
4. Lookmann G, Schüle C, Baghal T, Kleser M. St. John's Wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: S54-S59.
5. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Costantino G, Inferrera G, Campo GM, Caputi AP. Effects of Hypericum perforatum on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999; 51: 723-728.
6. Harrer G, Schulz V. Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of hypericum. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 7 (Suppl. 1): S6-S8.
7. Zink T, Chaffin J. Herbal health products: what family physicians need to know. *Am. Fam. Physician* 1998; 58: 1133-1140.
8. Woelk H, Burkard G, Grunwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug-monitoring study with 3250 patients. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994; 7 (Suppl 1): S34-S38.
9. Schrader E, Meier B, Brattstrom A. Hypericum treatment of mild-moderate depression in a placebo-controlled study. *Hum. Psychopharmacol.* 1998; 13: 163-169.
10. St. John's wort. *Med. Lett. Drugs Ther.* 1997; 39: 107-108.
11. Golsch S, Vocks E, Rakoski J, Brockow K, Ring J. Reversible increase in photosensitivity to UV-B caused by St. John's wort extract. *Hautarzt* 1997; 48: 249-252.
12. Bove GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St. John's wort [Letter] *Lancet* 1998; 352: 1121-1122.
13. Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hubner WD, Roots I. Hypericin and pseudohypericin: pharmacokinetics and effects on photosensitivity in humans. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (Suppl. 2): 94-101.
14. Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, Weiss AP. Mania associated with St. John's Wort. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 1707-1708.
15. Moses EL, Mallinger AG. St. John's Wort: three cases of possible mania induction. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 115-117.
16. Ernst E, Rand JL, Barnes J, Stevinson C. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (Hypericum perforatum L.) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 589-594.
17. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* 1999; 12: 7-10.
18. Demott K. St John's wort tied serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News* 1998; 26: 28.
19. Gillman PK. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1998; 12: 482-491.
20. Gordon JB. SSRIs and St John's wort: possible toxicity? *Am Fam Phys.* 1998; 57: 950.
21. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St John's Wort and theophylline. *Ann. Pharmacother* 1999; 33: 502.
22. John A, Brockmoller 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: 338-345.
23. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
24. Maurer A, John A, Bauer S, et al. Interaction of St John's wort extract with phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: A22.
25. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-2015.