

## 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 <sup>(1,2)</sup>. Fra le sostanze dell'iperico, implicate in questa azione, vi sarebbero l'ipericina, l'iperoforina e i flavonoidi <sup>(3,4,5)</sup>, il cui meccanismo d'azione sarebbe da riportare ad una attività sui neurotrasmettitori cerebrali, quali serotonina, dopamina e noradrenalina <sup>(3)</sup>.

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 <sup>(6,7)</sup>.

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 % <sup>(8)</sup>.

Vengono anche riportati secchezza delle fauci, vertigini e confusione mentale <sup>(10)</sup>. 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 <sup>(11)</sup>, ed un altro caso che riguarda una donna di 35 anni, che dopo 4 settimane trattamento, sviluppò una neuropatia non meglio specificata <sup>(12)</sup>. In entrambi i casi i sintomi regredirono in seguito alla sospensione del trattamento. Altri studi indicano che la fotosensibilità si manifesta con dosaggi più alti rispetto alla dose consigliata <sup>(13)</sup>.

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 <sup>(14)</sup>. 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 <sup>(15)</sup>, 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 <sup>(14)</sup>. Dopo questa prima segnalazione, sono comparsi in letteratura altri tre casi di possibile induzione di mania in relazione all'uso di iperico <sup>(15)</sup>. 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 <sup>(16)</sup>. 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 gestazione.

Sono documentate alcune interazioni tra iperico e farmaci ([Tabella III](#)). Sindrome serotonnergica è stata riscontrata in pazienti che hanno associato l'iperico a farmaci antidepressivi quali sertralina, nefazodone <sup>(17)</sup> e trazodone <sup>(18)</sup>. La sindrome serotonnergica 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 serotonnergico <sup>(19)</sup>. Letargia ed incoerenza sono state descritte dopo associazione di paroxetina ed iperico <sup>(20)</sup>.

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

**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*.**

	<b>Reazione avversa</b>	<b>Referenza bibliografica</b>
<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.**

<b>Farmaco</b>	<b>Conseguenze</b>	<b>Referenza bibliografica</b>
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. Schweizer 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, Firenzoli 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, Stevenson 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. Psychiatry 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 Worth e theophylline. *Ann. Pharmacother* 1999; 33: 502.
22. Johne 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, Johne A, Bauer S, et al. Interaction of St John's wort extract with phenprocumoumon. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: A22.
25. Ernst E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet* 1999; 354: 2014-2015.