

Iperico

La Tintura Madre titolata in Ipericine ed Iperforine

**Il ruolo del farmacista nel consiglio di preparati a base di Iperico.
Approfondimento sui benefici e sulle avvertenze d'uso.**

di **Renzo Costa**

L'uso di un medicamento farmacologicamente attivo che sia di origine sintetica o vegetale, più distintamente un fitocomplesso, dipende dall'attenta valutazione di un equilibrio dinamico che è il rapporto rischio-beneficio. Negli ultimi anni l'*Hypericum perforatum* L., chiamato anche "Erba di San Giovanni" è stato oggetto di numerose ed approfondite ricerche, per chiarirne l'efficacia e gli effetti avversi. Il Ministero della Salute ha inserito l'*Hypericum perforatum* L. nell'elenco delle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" (allegato 1 al DM 9 luglio 2012, aggiornato al 16 gennaio 2013) consentendone di fatto la preparazione estemporanea. Tra le note

sono indicati i valori delle sostanze di riferimento ai quali bisogna attenersi affinché l'uso della pianta nel ripristinare l'omeostasi corporea risulti sicuro. Tali valori prevedono che l'apporto giornaliero di ipericina, da indicare in etichetta, non deve superare 0,7 mg ed il rapporto iperforine/ipericina non deve essere superiore a 7, comprendendo nella voce "iperforine" la somma dell'iperforina e dell'adiperforina presenti nell'estratto. "Normale tono dell'umore. Rilassamento e benessere" sono i claims indicati nelle "linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici". L'Iperico, la cui azione è da attribuire al fitocomplesso, presenta particolari

effetti benefici dovuti all'aumento della ricaptazione di alcuni neurotrasmettitori tra cui la serotonina.

L'uso di iperico, titolato in ipericine ed iperforine, il cui contenuto nella pianta può variare da 100ppm a 5000ppm in base alla stagione (1), risulta particolarmente utile e sicuro in tutti gli stati di malessere mentale, difficoltà di adattamento, scontento, irritabilità. Trova utile impiego anche nel climaterio, nel periodo post parto e nell'età avanzata che sono condizioni specifiche nelle quali si riscontrano frequenti stati d'ansia. Una metanalisi di 23 studi su 2291 pazienti ha dimostrato che l'efficacia dell'iperico nel trattamento degli stati d'ansia è nettamente superiore al placebo (2) in valori compresi tra il 23% e il 55% (3). Di notevole importanza, in correlazione ai risultati ottenuti, è la migliore tollerabilità dell'iperico nei confronti di farmaci di sintesi usati nel trattamento degli stati d'ansia minori (4). Vi sono inoltre, evidenze scientifiche che dimostrano la sostanziale equivalenza dell'effetto terapeutico dell'iperico versus fluoxetina nella depressione medio-moderata (5). I dati a disposizione indicano chiaramente che la concentrazione sierica di ipericina raggiunge il picco entro 5-6 ore e lo steady-state in circa 4 giorni (6). L'emivita plasmatica di ipericina è compresa tra 25-28 ore. Non sono osservati fenomeni di accumulo dopo somministrazioni ripetute (7). Oggetto di disaccordo sono gli effetti avversi di cui l'iperico sembra essere responsabile. Prendendo come riferimento una metanalisi di 16 controlli di fitovigilanza (Post Marketing Surveillances) su 34.804 pazienti, questa, ha evidenziato frequenze di effetti indesiderati comprese tra lo 0% e il 6% del numero di pazienti e in tutti i casi gli effetti indesiderati sono stati di grado lieve e transitorio (8). La forma più grave tra gli effetti avversi sembrerebbe essere la cosiddetta "sindrome serotoninergica", provocata da una eccessiva attività serotoninergica nel SNC che, in realtà, si può verificare solo quando vengono assunti farmaci antidepressivi in associazione all'iperico preso in automedicazione all'insaputa del medico. Tutti gli altri effetti

indesiderati sono sempre e comunque di natura lieve e transitoria (8). Un rischio considerato "un classico" nell'uso dell'iperico è la reazione di fotosensibilizzazione, specialmente nei pazienti di pelle chiara. Anche in questo caso però, il potenziale effetto fotosensibilizzante, imputato alla presenza delle ipericine, è riscontrato in un solo caso ogni 300.000 trattamenti (8). Gravi reazioni fototossiche sono da temere solo dopo assunzione acuta di 20-40 volte la dose giornaliera consentita (circa 20-40g di estratto secco di iperico) (9). Un'avvertenza supplementare è riportata dal Ministero della Salute, nell'elenco delle erbe ammesse, al fine di prevenire l'induzione enzimatica dell'iperico. Risulta noto, infatti, che con l'utilizzo di tale fitoterapico, si possono manifestare eventuali interazioni farmacocinetiche derivanti dall'assunzione di altre sostanze attive il cui metabolismo viene influenzato da enzimi quali il citocromo P450 con conseguente diminuzione di efficacia di queste ultime. Secondo Shultz, valutando uno studio di metanalisi di circa 50 pubblicazioni, le interazioni farmacodinamiche dell'iperico sono irrilevanti, e appaiono piuttosto ipotetiche e prive di ruolo pratico (10). Ad ogni modo, in questo senso, i rischi per il paziente non provengono dall'uso dell'iperico ma da altri farmaci a stretta banda terapeutica che, co-somministrati, possono dare luogo a fenomeni di accumulo e tossicità (11).

Riassumendo invece l'ambito delle interazioni farmacocinetiche, sempre secondo Shultz, su base metanalitica, gli estratti di iperico dovrebbero essere: controindicati, nei pazienti in terapia con immunosoppressori; somministrati sotto controllo medico, nei pazienti in terapia con anticoagulanti, anti HIV e citostatici. Resta relegato all'ambito delle pure avvertenze o precauzioni, l'uso dell'iperico assieme ai contraccettivi orali, alla digossina, al verapamil, alla simvastatina e al midazolam. Al di là delle interazioni farmacocinetiche, sempre a scopo puramente precauzionale, potrà esserne consigliato l'uso in presenza di accertata ipersensibilità cutanea alle radiazioni luminose.

Tra gli estratti d'iperico, merita una considerazione particolare la Tintura Madre del dr. Faralli. Prodotta secondo i dettami di Farmacopea Europea 7.4, questa TM è caratterizzata da un processo estrattivo che prevede sia la macerazione che l'utilizzo di un estrattore (Naviglio®), che opera a temperatura ambiente garantendo così la salvaguardia degli attivi termolabili. L'utilizzo dell'estrazione strumentale associata alla macerazione permette di ottenere la massima performance in ambito di titolazione di attivi alle condizioni di rapporto droga:estratto previste per la realizzazione delle Tinture Madri.

Questa TM è stata analizzata dal Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università degli Studi di Pavia attraverso 2 differenti strategie analitiche in HPLC per valutare il contenuto di iperforine e di ipericina (4,42 µg/ml. di iperforine e 0,97 µg/ml. di ipericina lotto SF1769DTG023). La chiara determinazione di questi titoli permette al far-

macista di allestire preparati erboristici come multiplo, dispensandoli senza l'obbligo di ricetta medica.

Nell'etichetta dovrà essere presente l'avvertenza supplementare: se si assumono dei farmaci, prima di utilizzare il prodotto chiedere il parere del medico perché l'estratto d'iperico può interferire sul loro metabolismo inibendone anche l'attività. L'estratto d'iperico è controindicato in età pediatrica e in adolescenza (12).

Alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili, il preparato erboristico a base di Tintura Madre di Iperico del Dr. Faralli rappresenta un valido strumento strategico da affidare al saggio consiglio del farmacista, in considerazione delle multiterapie, del suo basso rischio d'utilizzo e degli effetti benefici correlati alla sua comprovata efficacia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - The medical letter – Anno XXVII N° 4 15 feb 1998 pag 17
- 2 - Southwell et al – Bourke CA. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. *Phytochemistry* 2001 Mar; 56(5):437-41
- 3 - Gaster B, St. John's wort for depression: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000 Jan 24; 160(2):152-6
- 4 - Field HL, Monti DA, Greeson JM, et al. St. John's wort. *Int J Psychiatry Med* 2000;30(3):203-9
- 5 - Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Mar;15(2):61-8
- 6 - Poldinger W. History of St. John's wort *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000 Dec 14;89(50):2102-9
- 7 - Linde K., Ramirez et al. St. John's wort for depression: an overview and metaanalysis of randomized clinical trials *BMJ* 1996; 313; 253-8
- 8 - Linde K. Knuppel (2005) Large scale observational studies of hypericum extracts in patients with depressive disorders a systematic review. *Phytomedicine* 12:148-157
- 9 - Shulz V, Jhone A (2005) Side effects and drug interactions. In: Muller WE ed 2005
- 10 - Shultz V. interazioni tra medicinali: quale rilevanza assumono per noi i fitofarmaci? *Natural1* nr48, dicembre 2004, pag.32
- 11 - Butterweek V. Derendorf H, Gaus W, Pharmacokinetics herb-drug interactions.
- 12 - Travagliati M. Il Ruolo del farmacista nel consiglio di preparati a base di iperico, *New Pharma*, 2012, Anno XI n°3,