



Università degli Studi di Siena

Dipartimento di Farmacologia "G. Segre"

Iperico e depressione: farmacologia e interazioni

Cristina Nencini

7 novembre 2008



IPERICO

(Hypericum perforatum L.)

Indicazioni terapeutiche:

trattamento depressione lieve moderata

MONOGRAFIE ESCOP 2° edizione 2003



EPIDEMIOLOGIA

- Prevalenza della depressione è stimata fra il 10 e il 20% della popolazione adulta
- Frequenza doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile
- Cronicità: 50% ricadute
- Stima per l'anno 2020: seconda causa di disabilità nel mondo

Cos'è la depressione?

E' una patologia dell'umore caratterizzata da abbassamento del tono dell'umore, abbattimento, prostrazione fisica e psichica con conseguente compromissione del "funzionamento" di una persona.

Eziologia della depressione

condizioni relative alle fasi più importanti dello sviluppo (0-3 anni, attaccamento e reciprocità, vissuti di perdita e abbandono)

eventi di vita stressanti/supporto affettivo

Fattori genetici

condizioni predisponenti di base
(geneticamente determinate)

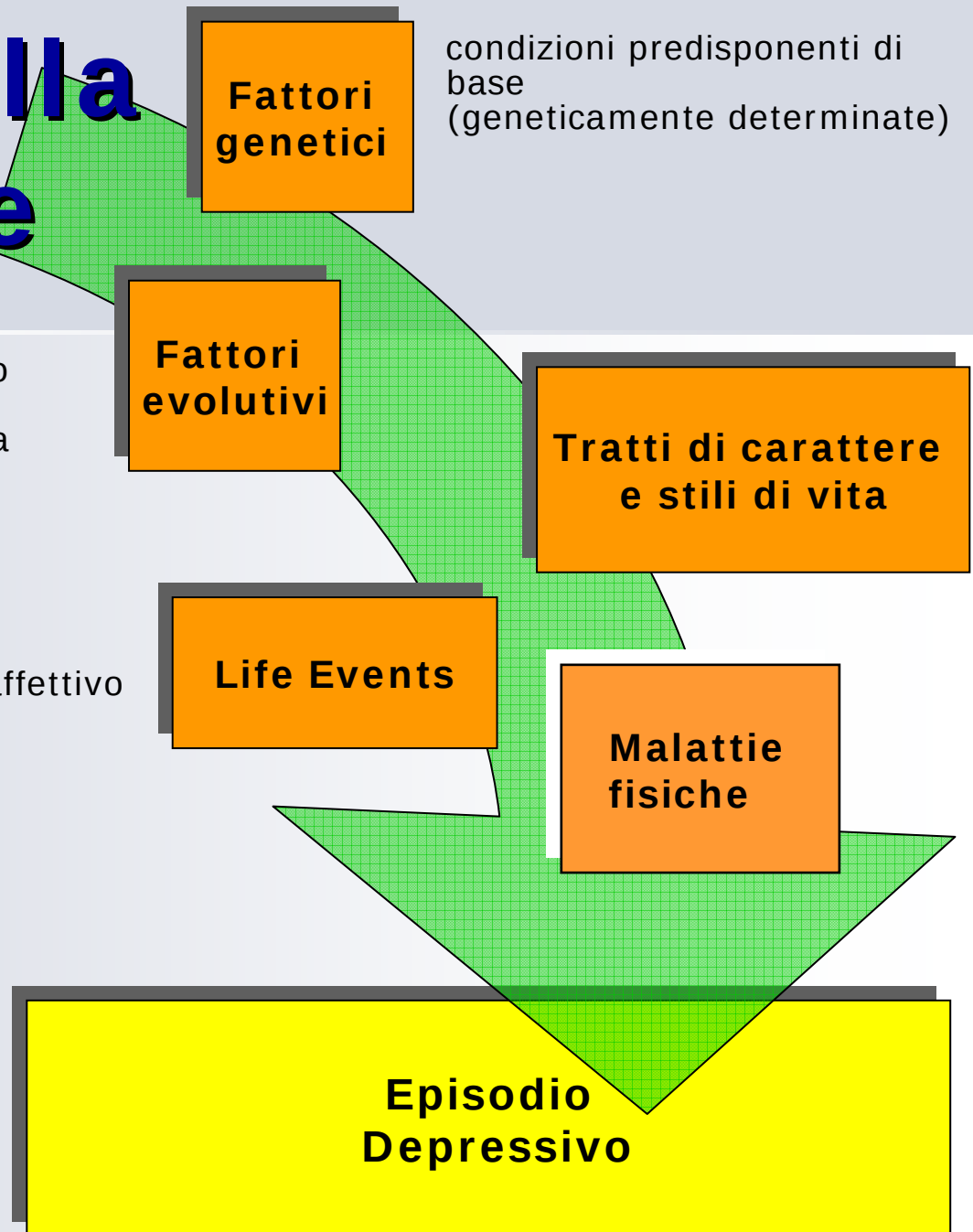
Fattori evolutivi

Tratti di carattere e stili di vita

Life Events

Malattie fisiche

Episodio Depressivo



Sintomi della malattia depressiva

UMORE

- Sensazione di tristezza, preoccupazione
- Perdita di interesse e di piacere nelle cose
- Perdita di energia, vitalità, speranza, progettualità

SINTOMI FISICI

- Disturbi del sonno
- Disturbi dell'appetito
- Affaticabilità e diminuzione dell'energia
- Perdita di interesse in numerose attività, compreso il sesso
- Sintomi gastrointestinali: bocca secca, nausea, costipazione
- Dolori inspiegabili
- Rallentamento o agitazione psicomotoria

COGNIZIONE

- Pensieri negativi circa se stessi, il presente ed il futuro
- Pensieri pessimistici ricorrenti
- Scarsa concentrazione, perdita di memoria, difficoltà a prendere decisioni
- Sensazione che possa accadere qualcosa di pericoloso e paure esagerate
- Disperazione
- Pensieri di morte e idee di suicidio
- Pensieri irreali di colpa, malattia, povertà

Episodio depressivo ICD-10

ICD-10: *International Classification of Diseases* secondo OMS
decima edizione

- Umore depresso
- Perdita di interesse e di piacere
- Diminuita energia

- Variazioni dell'appetito e del peso
- Disturbi del sonno (insonnia o ipersonnia)
- Rallentamento psicomotorio o agitazione
- Bassa autostima
- Senso di colpa
- Difficoltà di concentrazione
- Idee di morte

DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder IV ed

DIAGNOSI DEPRESSIONE
(secondo ICD-10)

Lieve

2 sintomi principali
Almeno 1 degli altri

Moderata

2 o 3 sintomi principali
Almeno 3 o 4 degli altri

Severa

3 sintomi principali
Almeno 4 degli altri, di cui
alcuni particolarmente
evidenti

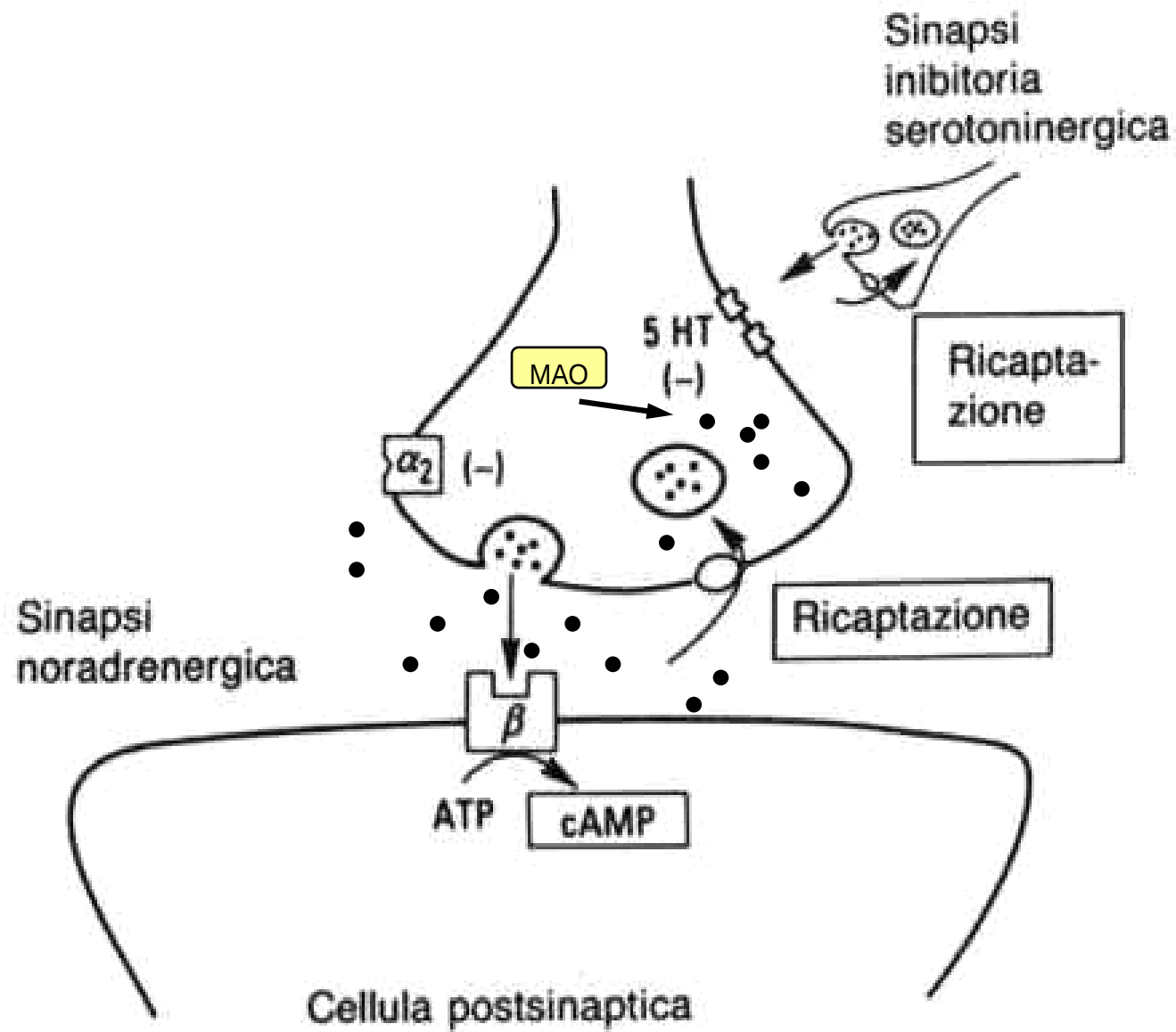
Meccanismo biochimico

1° ipotesi

- Patologia dovuta a un deficit funzionale dei neurotrasmettitori monoaminergici (*serotonina, noradrenalina, dopamina*) in alcune aree cerebrali

Ipotesi successive

- Sistemi recettoriali di tipo inibitorio (α_2 , $5HT_2$ e β) sarebbero iperespressi
- L'iperattività di questi recettori, nel caso di depressione, causerebbe una ridotta *attività* delle vie monoaminergiche



INIBITORI DELLE MONOAMINOSSIDASI

Non selettivi e irreversibili

Selettivi e irreversibili

Selettivi e reversibili (RIMA): moclobemide, toloxatone

INIBITORI DEL REUPTAKE DELLE MONOAMINE

Triciclici (imipramina, amitriptilina)

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI) (fluoxetina, sertalina, paroxetina, citalopram)

ATIPICI

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA E DELLA NORADRENALINA
(SNRI): venlafaxina

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA NORADRENALINA
(NRI): reboxetina

NORADRENERGICI (α_2 antagonisti)
Mianserina, mirtazapina

SEROTONINERGICI
Trazodone

DOPAMINERGICI
Bupropione

IPERICO

(*Hypericum perforatum* L.)



Indicazioni terapeutiche:

trattamento depressione **lieve**

moderata

severa

MONOGRAFIE ESCOP 2° edizione 2003

Preparazioni da estratti idroalcolici (etanolico 50-60% o metanolico 80%) e tinture (49-50% etanolo) da sommità fiorite

Le sommità fiorite devono contenere non meno dello 0,08% di **ipericina**

Dose giornaliera: 450-1050 mg di estratto secco
3-4,5 ml di tintura

Manifestazione effetto: entro 2-4 settimane dalla prima somministrazione

In commercio

preparazioni contenenti estratto secco (*etanolico 50-60% o metanolico 80%*) da sommità fiorite titolato in ipericina min. 0,3%

Posologia: 300 mg due/tre volte al dì

Farmacopea Europea 6° edizione 2008

St. John's wort dry extract, quantified

Definizione

Estratto secco titolato, contenente:

- Ipericine totali, espresse come ipericina, **0,1 - 0,3%**
- Flavonoidi, espressi come rutina, minimo **6 %**
- Iperforina **6 %** massimo

Studi farmacologici su attività antidepressiva

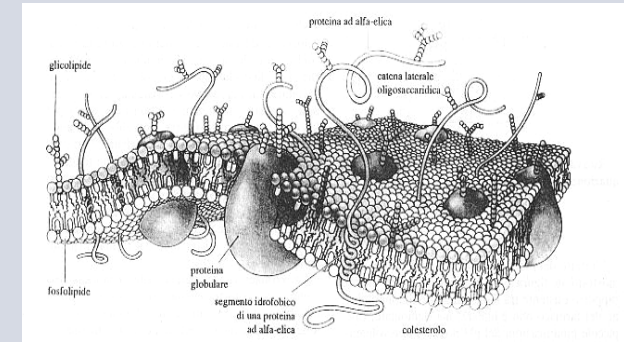
EFFETTI SULL'ATTIVITA' ENZIMATICA *"in vitro"*

inibizione dell'attività di MAO A e B e COMT

Tale azione non si raggiunge alle dosi terapeutiche

Effetti a livello recettoriale

Binding

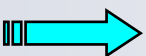


- ✓ estratto metanolico 80% si lega ai recettori $GABA_A$ e $GABA_B$
- ✓ ipericina e pseudoipericina si legano ai recettori D_3 , D_4 , β_2 , oppioidi?, $5HT_6$?, glutammato?
- ✓ iperforina si lega ai recettori $5HT_6$?, $5HT_7$?, D_1 , D_5 , oppioidi?
- ✓ Amentoflavone si lega ai recettori BDZ, sigma- e kappa-oppioide, $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, D_3

INIBIZIONE DEL REUPTAKE

"in vitro" INIBIZIONE DELL'UPTAKE al sinaptosoma

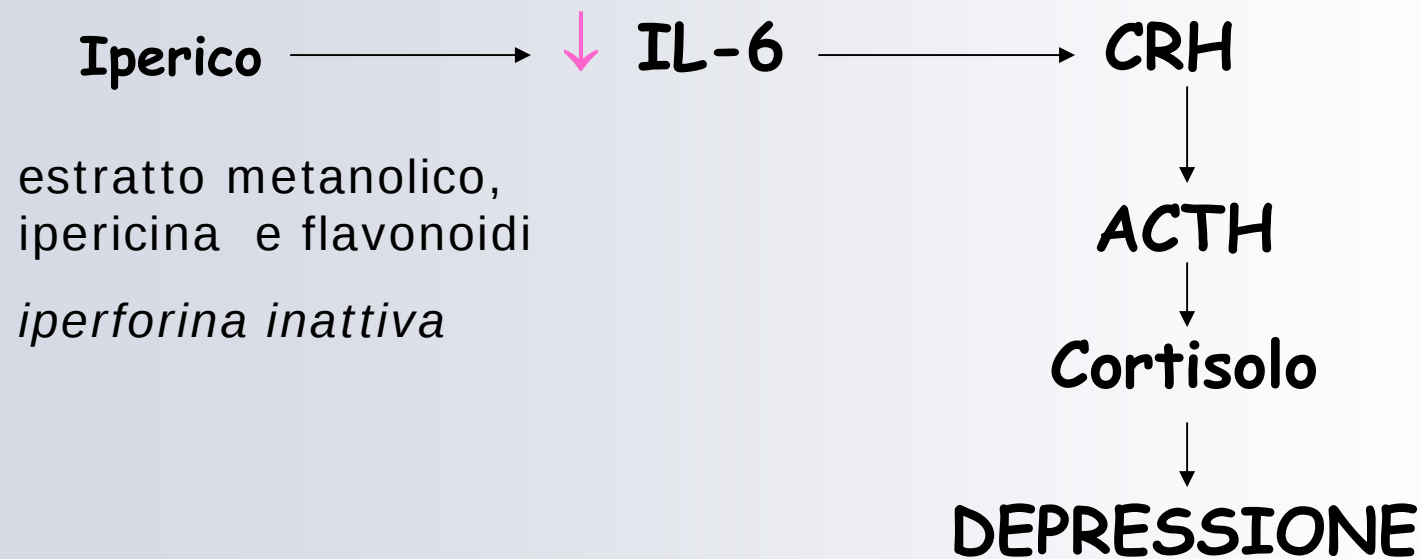
- ❑ Estratto metanolico inibisce l'uptake di SEROTONINA, NORADRENALINA, DOPAMINA
- ❑ Ipericina non ha attività inibitoria sui sistemi di uptake
- ❑ Iperforina: inibisce uptake di SEROTONINA, NORADRENALINA, DOPAMINA, GABA e glutammato.

Non selettività  aumento di Na⁺ intracellulare
(coinvolto nell'attività dei trasportatori dei neurotrasmettitori)

Può essere coinvolta nei meccanismi di immagazzinamento nelle vescicole sinaptiche o di rilascio del neurotrasmettitore

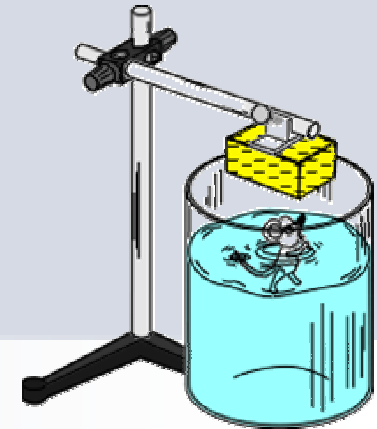
L'iperico come modulatore dell'espressione delle citochine

Nel 40-50% dei pazienti depressi si assiste ad una **ipersecrezione** di **ACTH** ipofisario e **cortisolo** plasmatico (normalizzati in seguito a terapia antidepressiva)



L'estratto di iperico influenzando negativamente la produzione di interleuchina-6 può esercitare un'azione di normalizzazione sul sistema ipotalamo-ipofisi-surrene.

Studi sperimentali *in vivo*



- l'estratto totale come anche l'estratto in CO_2 hanno mostrato attività antidepressiva in diversi modelli animali sperimentali
- l'ipericina ha attività antidepressiva nel ratto
- estratti privi di ipericina mantengono l'attività antidepressiva
- estratti di iperico a differenti concentrazioni in iperforina hanno indicato che l'attività antidepressiva dipende dal contenuto in iperforina

STUDI CLINICI SU PAZIENTI CON DEPRESSIONE LIEVE-MODERATA

L'attività antidepressiva è stata confermata da numerosi **studi clinici** (oltre 14000 pazienti) basati sul confronto:

- con placebo  efficacia superiore
- con antidepressivi triciclici tradizionali
(imipramina, amitriptilina)
- inibitori selettivi del reuptake della
serotonina (sertralina e fluoxetina)

044-1060-16 00660-110
011-5947300 21-090-110

Depressione maggiore o severa

Su 29 trials (18 in confronto a placebo e 17 in confronto a farmaci antidepressivi)

- Trials vs placebo (molto eterogenei) dimostrano benefici superiori rispetto al placebo
- Trials vs farmaci antidepressivi (omogenei) effetti simili

Linde K, Berner MM, Kriston L. "St John's wort for major depression".
Cochrane Database Syst Rev. 2008; 4: CD000448

Ruolo dell'IPERFORINA nell'attività antidepressiva

- ➡ L'iperforina è un potente inibitore dell'uptake di 5-HT, DA, NA, GABA e glutammato
- ➡ Altri meccanismi ipotizzati: deplezione delle vescicole contenenti 5-HT, stimolazione di Na^+ , Ca^{2+} ; stimolazione il rilascio di Ach da ippocampo, influenza sui recettori sigma
- ➡ Esperimenti sugli animali e studi clinici condotti con estratti di iperico a differenti concentrazioni in iperforina hanno indicato che l'attività antidepressiva dipende dal contenuto in iperforina.
- ➡ Ne consegue che la standardizzazione corrente degli estratti di iperico basata sul contenuto in ipericina è ben poco correlata con l'efficacia clinica.

Ruolo dei FLAVONOIDI nell'attività farmacologica dell'iperico

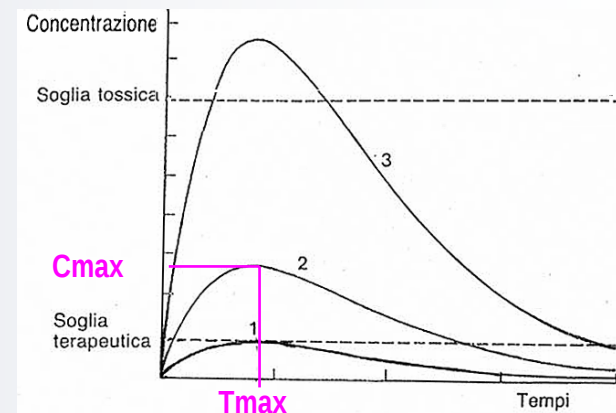
- ❑ Alcuni flavonoidi inibiscono l'attività MAO *in vitro*
- ❑ Alcuni flavonoidi e l'amentoflavone interagiscono con i recettori delle benzodiazepine e con i recettori oppioidi (sigma e kappa)
- ❑ Inibiscono la produzione di IL-6 e quindi di cortisolo
- ❑ Frazioni flavonoidiche di estratto di iperico hanno mostrato attività antidepressiva in modelli animali

FARMACOCINETICA

Iperforina

Dopo somministrazione orale singola di 900 mg di estratto di iperico contenente lo 0,5% di iperforina (4,5 mg di iperforina)

➤ **T max** 3-3,5 ore



➤ L'emivita terminale è di 9 ore circa

➤ **Allo stato stazionario**, la somministrazione di 300 mg di estratto (1,5 mg di iperforina) per tre volte al giorno, l'emivita è di 16 ore

Dopo somministrazione orale singola di 300-1800 mg di estratto contenente lo 0,3% di ipericine totali

Ipericina: T_{max}: 4-6 ore dall'assunzione

assorbimento avviene nel tratto distale dell'intestino

emivita plasmatica: 25 ore circa

Allo **stato stazionario**, la somministrazione di 300 mg di estratto per tre volte al giorno, l'**emivita** è di 28 ore circa

La **biodisponibilità** è di circa il 14%.

Pseudoipericina: T_{max} 2,4 ore

emivita plasmatica: 16-17 ore

Allo **stato stazionario**, la somministrazione di 300 mg di estratto per tre volte al giorno, l'**emivita** è di 24 ore circa.

La **biodisponibilità** di circa il 21%

EFFETTI COLLATERALI

Occasionali disturbi gastrointestinali, faticabilità, mal di testa, secchezza delle fauci, vertigini e confusione mentale, reazioni allergiche

l'ipericina può causare reazioni di **fotosensibilizzazione** sulle parti di cute esposte al sole con arrossamento, bruciore e prurito.

CONTROINDICAZIONI

Non somministrare in gravidanza, allattamento e nel bambino di età inferiore ai 12 anni.

Non usare **dopo trapianto d'organo** e nei soggetti **HIV+** in terapia con inibitori della proteasi-1.

INTERAZIONI

I principali meccanismi d'interazione sono di tipo farmacocinetico e riguardano:



- induzione del CYP3A4 e CYP2C9
- aumentata espressione della glicoproteina-P

IPERICO (*Hypericum perforatum*) (1)

Immunosoppressori: ciclosporina (99 casi), tacrolimus (10 casi): ↓AUC, rigetto trapianti (induzione CYP e P-gP)

Anticoagulanti: warfarin (7 casi), fenprocumone (): ↓INR, ↓AUC
riduzione dell'effetto anticoagulante e rischio di complicazioni tromboemboliche (induzione CYP e P-gP)

Antivirali: indinavir (), nevirapina (1 caso): ↓AUC, ↑clearance (induzione CYP e P-gP)

Ipocolesterolemizzanti: simvastatina (): ↓livelli ematici (induzione CYP e P-gP)

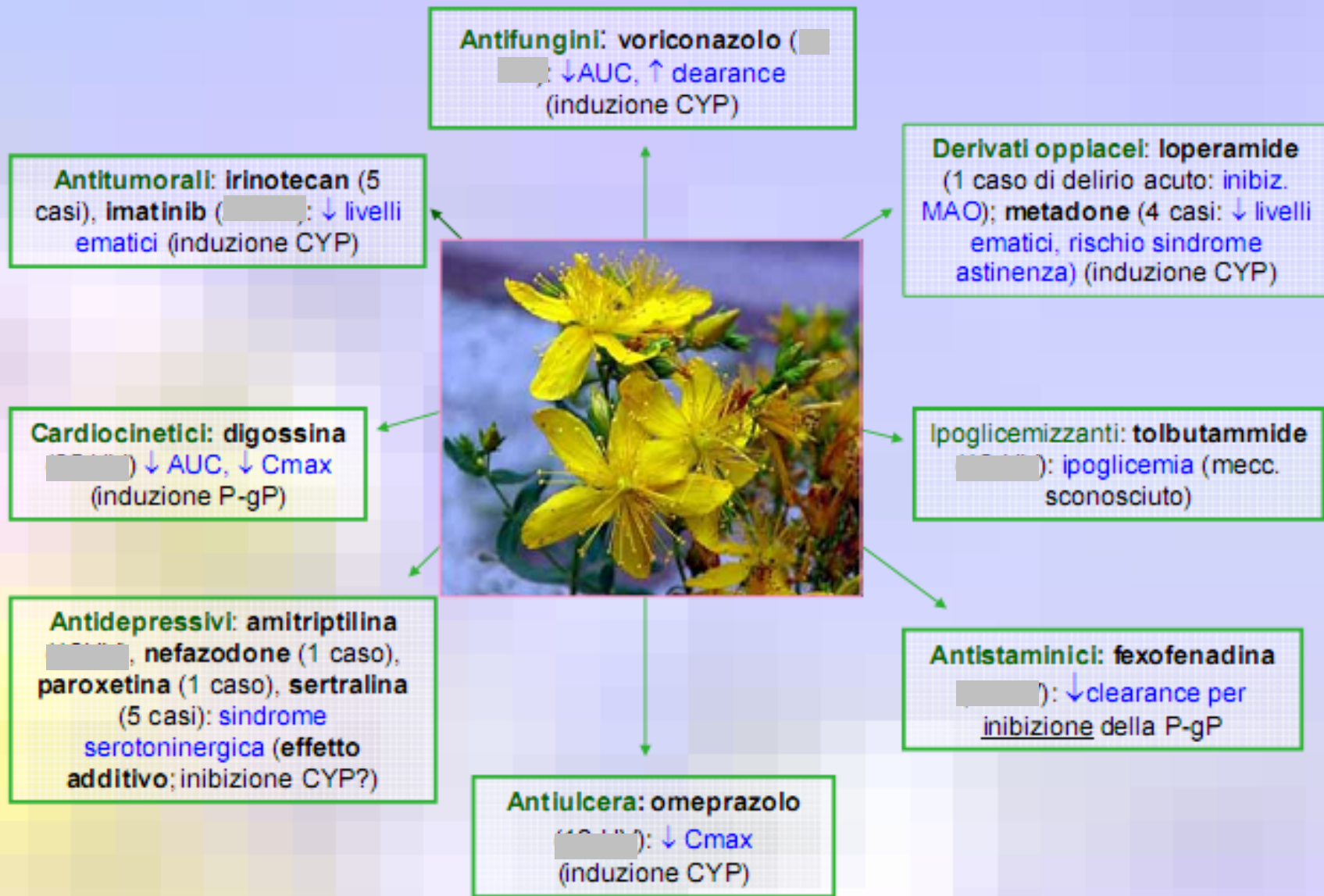
Contraccettivi orali: noretindrone ed etinilestradiolo (9 casi,): ↓livelli ematici: sanguinamenti intermestruali, gravidanze indesiderate (induzione CYP)

Broncodilatatori: teofillina (1 caso): ↓livelli ematici (induzione CYP)

Benzodiazepine: alprazolam (), midazolam (): ↓AUC, ↑clearance (induzione CYP)



IPERICO (*Hypericum perforatum*) (2)



FARMACO

O

ALIMENTO ??

CIRCOLARE 18 luglio 2002, n. 3

Ministero della Salute

Applicazione della procedura di notifica di etichetta di cui all'art. 7 del dlgs n. 111/92, ai prodotti a base di piante e derivati aventi **finalità salutistiche**

Iperico

Occorre sempre riportare la **titolazione in ipericina**, il cui tenore va indicato in etichetta per quantità di assunzione giornaliera consigliata. L'apporto giornaliero di ipericina **non deve** superare i 21 mcg/die, tenore che corrisponde a 7 mg di iperico con un titolo dello 0,3% di tale sostanza.

Il predetto limite di 7 mg vale anche in caso di impiego di iperico a tenore ridotto di ipericina.

Tale quantitativo, infatti, fornisce sufficienti garanzie per un uso alimentare della pianta, considerando che i suoi effetti farmacologici sembrano ascrivibili a vari principi attivi e che livelli più elevati comportano il rischio di interferenze con l'attività di alcuni farmaci.