



FITOTERAPIA

Iperico in pediatria

la mente e gli psicofarmaci



Rocco Longo

L'impiego in pediatria degli antidepressivi sintetici è soggetto a particolare cautela a causa della situazione di instabilità fisiologica (tra cui la difficoltà di trasmissione degli impulsi nervosi) in cui versano i pazienti.

Mentre cioè la massa dei due emisferi cerebrali (la "materia bianca") umani si sviluppa gradualmente sino a cinquant'anni d'età (1), la formazione della cosiddetta "materia grigia", lo strato di neuroni che li ricopre e presiede alla conduzione dei relativi impulsi, non solo si arresta a circa diciotto anni ma, tra gli undici ed i diciotto, subisce un'accelerazione che si riflette negativamente sul comportamento sociale dei soggetti. Un recente studio condotto presso l'Università Statale

di San Diego attribuisce, per esempio, a questo fenomeno biologico la difficoltà di adattamento ai rapporti umani propria dei "teenagers", tanto più che la porzione cerebrale più direttamente interessata, a tale proliferazione neuronica accentuata, sarebbe quella frontale che si ritiene presiede al coordinamento delle sensazioni preposte ai rapporti sociali (2).

La complessità del rapporto mente-cervello è tale, da sfuggire a qualsiasi previsione, e questo è uno dei motivi che limita l'uso di qualsiasi farmaco che possa potenzialmente condizionare tale rapporto, specialmente nella minore età.

Antidepressivi di largo uso nell'adulto sono i cosiddetti SSRI ("selective serotonin reuptake inhibitors") o inibitori della ricaptazione della serotonina, il neurotrasmettitore cerebrale che si ritiene svolga un ruolo importante

nel controllo dell'umore e dei ritmi endogeni associati al ciclo biologico giorno-notte (orologio biologico). Una sostanza SSRI molto utilizzata è la *fluoxetina*, commercialmente conosciuta come *Prozac* di cui, in Italia, è sconsigliato l'uso pediatrico (cioè sotto i 12 anni d'età) (3). Fa quindi discutere la notizia, diffusa all'inizio di quest'anno dagli organi di stampa, che la SIP (la Società Italiana di Pediatria) preveda di accettare l'impiego del *Prozac* a partire dagli otto anni, adeguandosi a quanto già avvenuto negli U.S.A. ad opera della FDA (Food and Drug Administration) di Washington, nel 2002.

"Auspichiamo -si esprime la SIP- che il farmaco sia presto registrato anche in Italia in modo da poter essere razionalmente utilizzato e prescritto solo dagli specialisti in neuropsichiatria e neuropsichiatria".

2. L'UTILIZZAZIONE DELL'ESTRATTO DI IPERICO COME ANTIDEPRESSIVO

2.1 L'esperienza del passato

L'efficacia dell'estratto di iperico (*Hypericum perforatum* L.) sommità fiorite, contro la depressione lieve o moderata, nell'adulto, è già stata dimostrata in decine di prove cliniche (4) ed è oggi fuori discussione [per un'informazione generale sotto vari aspetti si veda anche (5)]; ciò che lo caratterizza rispetto agli psicofarmaci di sintesi, è la sua migliore tollerabilità. A parità di efficacia terapeutica, la quota di effetti indesiderati di questi ultimi, emersa da osservazioni sul loro impiego, è pari al 30-60% per gli antidepressivi triciclici ed al 15% per gli SSRI, mentre per l'iperico si limita al 1-3% (vedi sotto, alla fine del punto 2.2) (6); le interazioni (prevalentemente con anticoagulanti, ciclosporina, digossina, indinavir) sono di scarso significato clinico (7) e tanto meno pediatrico.

In questa incerta situazione, si inserisce opportunamente la pubblicazione di uno studio pionieristico (8), che presenta esperienze di farmacovigilanza, raccolte dal marzo al novembre 1998, sull'impiego con successo e senza effetti indesiderati, dell'estratto di iperico in pediatria. Tale studio, il primo in argomento, si presenta conseguentemente come una valida alternativa agli psicofarmaci sintetici in pediatria, ricca di promettenti sviluppi ed applicazioni.

2.2 Lo studio (8)



La farmacovigilanza raccolse i risultati ottenuti, da 35 ambulatori pediatrici, in 101 bambini di età compresa fra 1 e 12 anni. Il trattamento fu eseguito per 4 settimane o, previo consenso dei genitori e del medico, per 6 settimane con confetti da 300 mg di estratto di iperico (metanolico 80%) standardizzato a 900 microgrammi di ipericina (estratto LI 160 della ditta Lichtwer di Berlino).

La scelta della posologia fu lasciata a discrezione del medico curante, allo scopo di poter individuare la minore dose efficace per ciascuna patologia e paziente. Dalla documentazione (parzialmente incompleta) raccolta, si evidenziò che 15 pazienti ricevettero 300 mg/giorno di estratto, 26 pazienti 600 mg, 25 pazienti 900 mg e solo 3 pazienti la dose massima di 1800 mg. Senza entrare nei dettagli della sperimentazione [per i quali si rimanda al lavoro originale (8) ed alla figura 1 e figura 2] il riassunto, compilato dagli autori, riferisce quanto segue: "Ogni tre settimane, medici e genitori furono tenuti ad esprimere un giudizio

sulla compliance e la tollerabilità della cura. In base alla documentazione disponibile (completata soltanto per il 76% dei pazienti trattati), i medici curanti definirono l'efficacia del trattamento, dopo 2 settimane, "buona" o "molto buona" nel 72% dei casi; dopo 4 settimane, nel 97% dei casi e dopo 6 settimane, nel 100% dei casi. Uguale giudizio fu espresso, indipendentemente, dai genitori. La tollerabilità fu giudicata soddisfacente e priva di effetti indesiderati, benché non sia da escludere che qualche effetto collaterale possa essere sfuggito all'osservazione. Come nel caso dei pazienti adulti (9), anche nei bambini trattati dovrebbero essere accuratamente monitorati eventuali disturbi gastroenterici, inappetenza, vertigini o reazioni allergiche.

I risultati di questo studio evidenziano che l'iperico costituisce un trattamento potenzialmente sicuro ed efficace dei disturbi depressivi in pediatria".

3. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Mentre nel novembre 2002, l'A.S.L. di Verona segnalava alla classe medica che dal 1998 al 2001 il consumo di psicofarmaci in Italia era quadruplicato e che i pazienti in cura costituiscono oggi il 5,8% rispetto all'1,7% del 1998, dal rapporto annuale presentato il 31 gennaio 2003 dall'Eurispes (10), risulta che il consumo di antidepressivi sintetici in Italia, è cresciuto, nel periodo 2000-2001, dell'11,59%,

con una maggiorazione di spesa sanitaria del 33,3%. E' opportuno qui ricordare che la fitoterapia scientifica non va considerata, come spesso avviene nel nostro Paese, una medicina alternativa bensì, a tutti gli effetti, un ramo della medicina ufficiale. Alla fitoterapia scientifica appartengono anche i farmaci, a base di estratto di iperico, oggi disponibili in Italia: basterebbe soltanto considerare le conoscenze farmacotossicologiche e le particolari attenzioni chimico-farmaceutiche necessarie per ottenerne preparati antidepressivi terapeuticamente idonei a partire da una droga adeguata (11). Ciononostante questo prezioso supporto medico contro "il male del secolo" è oggi praticamente ignorato nel nostro Paese e probabilmente anche la rara opportunità di giovare in pediatria verrà ugualmente disattesa. Forse gli italiani sono un popolo di depressi.

4. LETTERATURA E NOTE

- (1) Oliverio A.: "La mente: istruzioni per l'uso", Rizzoli 2001
- (2) McGiver R.: New Scientist del 19.10.2002, citato da: Anonimo: "Teenager" in Deutscher Apotheker Zeitung Nr. 44 del 31.10.2002, pag. 6
- (3) Anonimo, "Repetorio Farmaceutico Italiano" Farindustria/Cedof Editore, Milano 2002. Scheda tecnica: "Prozac"
- (4) Longo R. e Schulz V.: "Iperico oggi",

- GVEDIZIONI, via Savona 94 - 20144 Milano, 2002, pag. 35
- (5) De Martino G.: "Con un fiore giallo si vince il male oscuro", Punto Effe del 17 ottobre 2002, pag. 12, dove è pure riportata una ricca ed accessibile bibliografia, in lingua italiana, sull'uso dell'iperico come antidepressivo
 - (6) citazione (3), pag. 47
 - (7) citazione (3), pag. 50
 - (8) Hübner W-D. e Kirste T.: "Experience with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in Children under 12 Years with Symptoms of Depression and Psychovegetative Disturbances", Phytotherapy Research, 15 (2001) 367-370. La stessa ricerca fu anche pubblicata in Germania da Zeitschrift für Phytotherapie 23 (2002) 112-115, col titolo: "Erfahrungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) bei Kindern unter 12 Jahren mit depressiven Symptomen und psychovegetativen Störungen"
 - (9) Woelk H. et al., "Benefits and Risks of the *Hypericum*-Extract LI 160 : Drug monitoring Study with 3250 Patients", J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 7 (suppl.) (1994) 34-38
 - (10) Istituto di Studi Politici Economici e Sociali, Largo Arenula 34, 00186-ROMA
 - (11) citazione (3) pag. 23, pag. 67 e segg. Quale principio attivo antidepressivo dell'iperico viene oggi considerato l'estratto alcolico (etanolo 50-70% oppure metanolo 60-80%) e non uno solo dei suoi componenti. Pare opportuno riassumere qui, brevemente, le prove farmacologiche nell'animale che hanno portato a tale constatazione. Fra i test, in vivo nel ratto, spesso usati dai farmacologi per il saggio degli antidepressivi prevalgono quello detto del "nuoto forzato" (FST o forced swim-

ming test) e quello denominato del "deficit di fuga" (ED od escape deficit model). Nel primo test si misura il tempo di permanenza di un ratto trattato (rispetto ad uno di controllo) costretto a muoversi in un ambiente ostile, costituito da apposite vasche d'acqua: quanto meno vi rimane, tanto più attiva è considerata l'efficacia del trattamento; nel secondo test, l'animale viene sollecitato a fuggire da una gabbia con lievi scosse elettriche: quanto più numerose sono le fughe tanto più efficace è il trattamento. A tali test vennero sottoposti sia gli estratti alcolici suddetti che alcuni dei loro componenti. Mentre gli estratti risultarono attivi in ambedue i test [Wurglics M. et al. "Aktuelle Johanniskrautforschung", Deutsche Apotheker Zeitung, (D.A.Z.) Nr. 10 del 07.03.2002, pag. 67; Anonimo, Piante Medicinali, vol. 1. nr. 1, 2002, pag. 37], i vari componenti saggiati fornirono i seguenti risultati, tuttora oggetto di studio, soprattutto per quanto riguarda l'iperforina:

- a) le ipericine, isolate, non sono attive nel FST ma lo divengono in presenza delle procianidine dell'estratto (Meier B., "Zur Wirkstoffdiskussion ums Johanniskraut" D.A.Z. Nr. 1/2 del 08.01.1998, pag. 53)
- b) l'iperforina, isolata, non è attiva nel FST ma lo diviene in presenza di rutina, un flavonoide presente nell'estratto [Nöldner M. e Schötz K., "Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extract in the forced swimming test" Planta Medica, 68 (2002) 577-580] b) c) l'iperforina, isolata, è invece attiva nel test LHS (Anonimo, Piante Medicinali, vol. 1. nr. 1, 2002, pag. 37)
- d) la rutina, da sola, è inattiva in ambedue i test (Nöldner M., Conferenza Stampa, Francoforte sul Meno, 22.06.2001 per incarico della Ditta Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe)

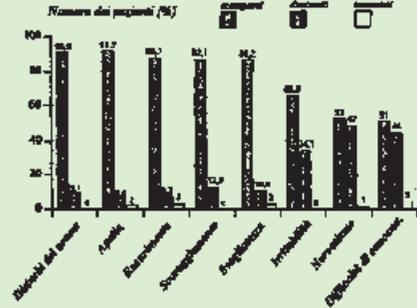
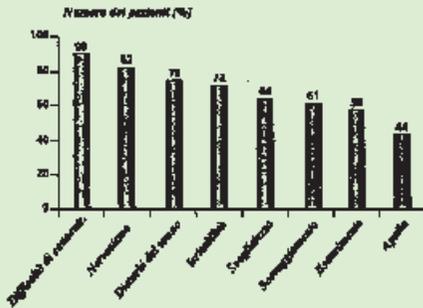


Fig. 1. Frequenza relativa dei sintomi della depressione all'inizio del trattamento

Fig. 2. Frequenza relativa dei sintomi della depressione a fine trattamento