

La Depressione

La depressione è una sindrome, cioè una serie di sintomi che riguardano diverse sfere dell'attività mentale:

- l'umore: irritabilità, ansia, distacco, indifferenza, ridotto slancio vitale, senso di inadeguatezza;
- la psicomotricità: rallentamento psicomotorio, della mimica, del linguaggio;
- il pensiero: scarsa memoria, concentrazione ed ideazione;
- gli istinti: ridotta libido, insonnia o ipersonnia, anoressia o bulimia.

E' una patologia abbastanza frequente che colpisce circa il 5% della popolazione (15-20% se si considerano anche le forme lievi). Tuttavia è assolutamente necessario tener presente che in realtà con il termine generico di depressione si intendono due patologie ben distinte tra loro, entrambe di competenza psichiatrica e che non vanno confuse:

1. **Depressione unipolare**, che può presentarsi in varie forme:

- *Disturbo depressivo maggiore*, che è caratterizzato da episodi lunghi (anche 1 anno). È più frequente nelle donne ed ha ricadute nell'80% dei casi; inizia con insonnia, astenia, difficoltà di concentrazione. Rappresenta la forma più grave e può essere distinto in tre stadi:
 - depressione **lieve**: forma iniziale che non compromette la vita di relazione e risponde bene ai farmaci;
 - depressione **media**: la vita di relazione è compromessa ma risponde ancora ai farmaci;
 - depressione **grave**: si manifesta con tentativi di suicidio (che prima o poi riescono) e risponde poco ai farmaci.
- *Disturbo depressivo distimico*, che è una forma lievi di depressione cronica; è la forma frequente ed è sono compatibile con lo svolgimento di una vita normale.
- *Depressione stagionale*: si manifesta in inverno, quando c'è poca luce diurna; è tipica dei Paesi scandinavi e secondo alcuni è responsabile delle alte percentuali di suicidi che vi si verificano. Il meccanismo di induzione è poco chiaro.

2. **Depressione bipolare** (depressione maniaco-depressiva)

Si manifesta con un'alternanza di episodi depressivi ed episodi maniacali (fasi di eccitazione). È una patologia molto grave che ha basi biochimiche completamente diverse da quelle della depressione unipolare e non può essere trattata con farmaci antidepressivi di qualsiasi tipo in quanto questi tendono a scatenare un attacco maniacale. Di qui l'importanza di una corretta diagnosi differenziale tra depressione unipolare e depressione bipolare, di stretta competenza psichiatrica. A dimostrazione che si tratta di una patologia del tutto separata dalla depressione unipolare, sta ad esempio il fatto che la bipolare viene trattata con ioni di litio. La fitoterapia non ha alcun ruolo nella depressione bipolare, quindi non ci occuperemo di questa patologia.

La depressione unipolare

Le cause

Tra i fattori che concorrono a determinare la depressione vanno ricordati:

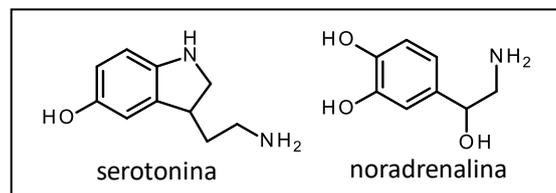
- la predisposizione genetica;
- lo stress.

Ma il ruolo principale è giocato dalla biochimica cerebrale.

Le basi biochimiche

Il problema riguarda alterazioni della concentrazione dei neuromediatori a livello sinaptico ed in particolare di due di essi:

- serotonina
- noradrenalina.



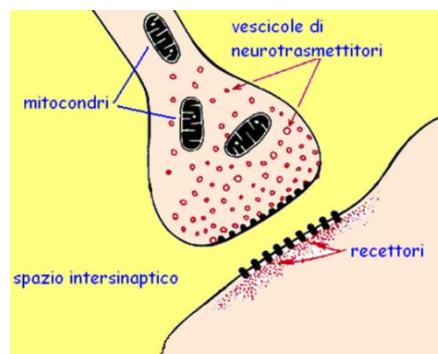
La loro concentrazione nelle sinapsi del S.N.C. regola infatti la trasmissione dell'impulso nervoso, mediante una precisa sequenza di eventi, che possiamo richiamare brevemente.

La trasmissione dell'impulso nervoso

Gli impulsi nervosi viaggiano lungo i neuroni sotto forma di segnali elettrici rappresentati da onde di depolarizzazione e ripolarizzazione a livello della membrana. Giunto però ad una sinapsi, per passare al neurone postsinaptico, il segnale elettrico viene trasformato in un segnale chimico e viene trasportato ad opera dei *neuromediatori* (o neurotrasmettitori). I neuromediatori coinvolti sono una decina ma quelli più importanti sono i due citati prima.

La sequenza degli eventi può essere schematizzata come segue:

1. Lo stimolo nervoso giunge in prossimità dello spazio intersinaptico.
2. Le vescicole contenenti i neuromediatori si aprono e li liberano nello spazio intersinaptico.
3. I mediatori si diffondono nello spazio intersinaptico e raggiungono i loro recettori sul neurone postsinaptico.
4. L'interazione tra i neuromediatori ed i recettori genera il segnale elettrico, che prosegue lungo il neurone.



Poiché il segnale non può essere continuo, è necessario che quando l'onda di depolarizzazione del neurone presinaptico cessa, lo stimolo venga interrotto, cioè che i recettori postsinaptici si liberino dei mediatori che li avevano occupati. Ciò avviene soprattutto grazie al fenomeno della *ricaptazione*.

5. I mediatori liberi nello spazio intersinaptico vengono ricondotti nelle vescicole presinaptiche, evento detto ricaptazione (*reuptake*).
6. Di conseguenza i mediatori che occupavano i recettori si liberano e diffondono verso il neurone presinaptico, dove vengono a loro volta ricaptati.
7. La liberazione dei recettori determina la cessazione del segnale elettrico.

Affinchè la trasmissione dell'impulso nervoso sia regolare è però necessario che sia sempre residua nello spazio intersinaptico una concentrazione basale di mediatori. Nella depressione, la concentrazione residua è più bassa del normale ed il segnale attraversa la sinapsi più lentamente; ciò causa le disfunzioni che si manifestano come sintomi della depressione.

Il trattamento convenzionale

Il trattamento si basa sul tentativo di aumentare la concentrazione intersinaptica dei mediatori.

I primi farmaci

Nell'organismo la concentrazione di vari mediatori con struttura amminica viene regolata grazie all'azione di enzimi chiamati monoammino ossidasi che li degradano ossidando il gruppo amminico; se tali enzimi vengono inibiti la concentrazione dei mediatori aumenta. I primi farmaci antidepressivi sono stati appunto gli inibitori delle monoammino ossidasi (farmaci anti-MAO).

Gli anti-MAO tuttavia hanno un'efficacia limitata in quanto agiscono soprattutto sulla noradrenalina ma soprattutto sono piuttosto tossici in quanto non agiscono specificamente sui mediatori presenti nelle sinapsi cerebrali. Oggi vengono poco utilizzati e solo in situazioni particolari.

La seconda generazione

Negli anni '60 venne introdotto un nuovo gruppo di farmaci antidepressivi, detti triciclici per la loro struttura chimica; uno dei più noti è l'imipramina. I triciclici agiscono inibendo la ricaptazione dei mediatori all'interno dello spazio intersinaptico, determinando così l'aumento della concentrazione basale di mediatori. Sono perciò più efficaci degli anti-MAO, ma interferiscono con un numero elevato di altre funzioni dell'organismo; ne risulta un'alta incidenza di effetti collaterali.

Anche i triciclici sono oggi quasi completamente abbandonati, nonostante la loro azione potente.

I farmaci moderni

Il problema della tossicità dei triciclici è stato superato con l'introduzione dei farmaci che inibiscono la ricaptazione dei mediatori, particolarmente della serotonina, in modo selettivo senza interagire troppo con altri sistemi, come la fluoxetina (Prozac). Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) sono quindi molto efficaci e meno tossici.

La proposta fitoterapica

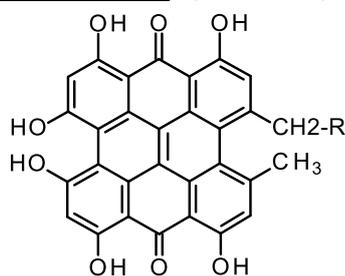
La risposta della fitoterapia al problema della depressione consiste in un particolare inibitore della ricaptazione, l'iperico.

L'iperico

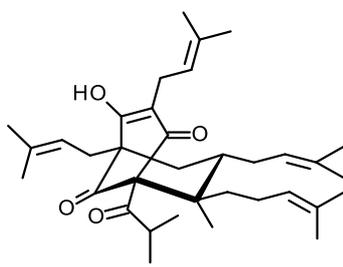
Pianta madre: *Hypericum perforatum*, Hypericaceae.

Parte usata: sommità fiorite.

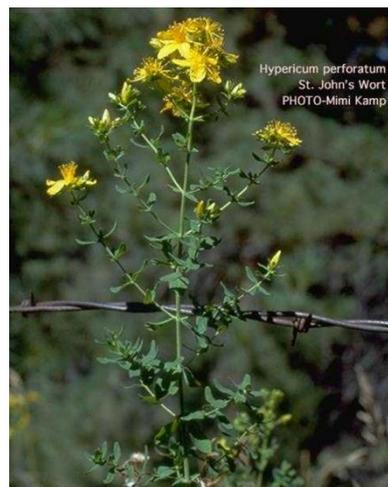
Principi attivi: ipericina, iperforina.



ipericina



iperforina



Farmacologia

Ipericina

L'ipericina è un un debole inibitore delle MAO per cui inizialmente la si ritenne il principio attivo responsabile dell'attività antidepressiva dell'iperico. Poiché all'epoca gli anti-MAO erano già considerati superati, anche le proprietà antidepressive dell'iperico vennero ritenute poco interessanti. In realtà già debole inibizione delle MAO avviene a concentrazioni migliaia di volte superiori a quelle raggiungibili con le dosi terapeutiche della droga, per cui l'ipericina non ha alcun ruolo nell'attività antidepressiva di *Hypericum perforatum*.

D'altro canto, grazie al suo intenso colore rosso l'ipericina è facilmente dosabile negli estratti e nei preparati per cui ancora oggi funge da principio caratteristico ed è usata per titolare i prodotti. L'ipericina è anche fotoattiva, cioè esposta alla luce ultravioletta può causare fototossicità, di cui diremo in seguito.

Iperforina

L'iperforina è il reale principio attivo in quanto è un inibitore del *reuptake* tanto di serotonina quanto di noradrenalina e di altri mediatori. Ha una discreta biodisponibilità.

Iperforina però è anche un induttore enzimatico, cioè stimola il metabolismo epatico di alcuni farmaci con la conseguenza che se assunta insieme ad essi può causarne la riduzione della concentrazione ematica e quindi dell'efficacia.

Preparato di riferimento

Praticamente tutta la sperimentazione e la maggior parte dei preparati sono realizzati con un estratto secco di riferimento - LI160, - che è titolato in ipericina allo 0,3%. Pur essendo chiaro che l'ipericina non contribuisce all'effetto anti depressivo dell'estratto, la titolazione avviene sull'ipericina perché si tratta d una sostanza rossa, semplice da determinare per via fotometrica. Il vero principio attivo, l'iperforina è più complessa da determinare sia perché richiede strumentazioni più sofisticate (HPLC).

Negli anni in cui venne definita la standardizzazione degli estratti di iperico, le aziende non erano sempre in grado di dosare correttamente l'iperforina per cui si preferì standardizzare gli estratti in base al principio caratteristico cioè l'ipericina. Oggi la determinazione dell'iperforina è divenuta di routine, ma la titolazione dei prodotti è rimasta basata sull'ipericina, dando per scontato che negli estratti il rapporto di concentrazione tra le due sostanze sia una costante.

Posologia

La dose usuale è di 300 mg di estratto allo 0,3% di ipericina 3 volte al giorno, pari a 2,7 mg di ipericina al giorno corrispondenti a circa 30 mg di iperforina.

Efficacia clinica

Anche la depressione può essere misurata grazie ad una Scala di Hamilton analoga a quella usata per l'ansia. Qui accanto i risultati di due tra i primi studi clinici su pazienti con depressione unipolare da lieve a media, trattati con la posologia standard di iperico.

Nel primo grafico è riportato l'effetto dell'iperico in confronto con un placebo. Si nota come dopo due settimane di trattamento l'effetto placebo si esaurisca mentre iperico produca un abbassamento continuo dei punteggi, sino ad arrivare ad un livello di normalità.

Il secondo grafico mostra invece il confronto tra iperico ed un farmaco standard, l'imipramina: appare evidente come l'effetto dei due trattamenti sia sovrapponibile.

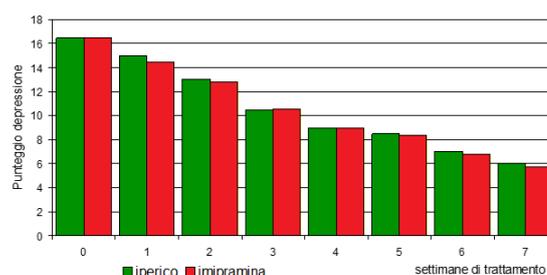
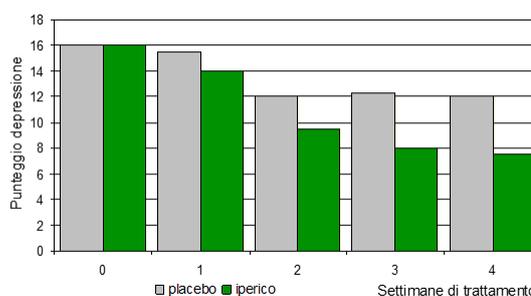
Una metanalisi del 2009 su 13 studi accettati, con circa 2.000 pazienti, ha confermato che nel disturbo depressivo maggiore:

- iperico è superiore al placebo;
- ha un efficacia simile a quella degli antidepressivi di sintesi, ed in particolare a quella degli SSRI;
- dà minori effetti collaterali.

Gli autori concludono con la seguente frase:

Hypericum does not differ from SSRIs for efficacy and adverse events in MDD (Major depressive disorder). Lower withdrawal from study due to adverse events by Hypericum is an advantage in management of MDD [Rahimi, *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 2009].

Una metanalisi più recente, condotta su 27 studi clinici con oltre 3.800 pazienti ha confermato quanto sopra. Gli autori infatti concludono così:



For patients with mild-to-moderate depression, St John's wort has comparable efficacy and safety when compared to SSRIs. Follow-up studies carried out over a longer duration should be planned to ascertain its benefits [Ng et al, J Affect Disord, 2017].

Il dato è stato ulteriormente confermato da una rassegna del 2019, i cui autori a proposito dell'efficacia di iperico nella depressione concludono così:

Therefore, as reported in the meta-analyses, the more benign side effects, as well as fewer numbers of adverse events associated with the use of H. perforatum, make it a good choice for treatment of depressed patients [Zirak et al, J Cell Physiol, 2019].

Sulla base di questi dati possiamo concludere che iperico, nelle formulazioni corrette, ha un'efficacia analoga a quella degli antidepressivi più moderni, ma offre il vantaggio di una minore incidenza di effetti collaterali, che inoltre sono anche di entità minore.

Dal punto di vista della sicurezza d'uso, a parte alcuni problemi di tossicità specifica che vedremo qui sotto, si può ricordare che la gravidanza e l'allattamento non sembrano rappresentare una controindicazione al trattamento con iperico [Lee et al, J Clin Psychiatry, 2003].

I problemi

Tossicità

- esacerbazione della sindrome bipolare. Qualsiasi antidepressivo può scatenare un attacco bipolare, quindi anche iperico;
- potenziamento dei farmaci serotoninergici. Qualora si assuma iperico contemporaneamente ad un altro antidepressivo che inibisce il *reuptake* della serotonina, la concentrazione del mediatore nelle sinapsi diventa troppo alta. Ciò fa comparire una serie di sintomi nota come sindrome serotonergica (mal di testa, agitazione, allucinazioni, brividi, tachicardia ecc.) che può portare al coma;
- modesta fototossicità. Si tratta di un fenomeno osservato a livello veterinario: le pecore che si trovano su terreni nei quali cresce l'iperico, esaurita l'erba comune, iniziano a pascolare iperico, e quindi le loro labbra ed il muso vengono a contatto diretto con l'ipericina che si trova in forti concentrazioni sul margine delle foglie e dei fiori della pianta. Poiché labbra e muso sono poco protetti dal pelo, sotto l'irraggiamento solare la fototossicità dell'ipericina provoca un grave eritema solare, con piaghe, che può portare alla morte dell'animale. Tale forma di tossicità è detta *ipericismo* ed è ben nota ai veterinari.



Benché i dosaggi impiegati in terapia siano molto lontani da quelli che provocano l'ipericismo nelle pecore, in via prudenziale evitare forti esposizioni agli UV durante il trattamento con preparati a base di iperico.

Interazioni con altri farmaci

In vitro, l'iperforina aumenta la metabolizzazione di molti farmaci per attivazione di alcune isoforme del citocromo P450. Ciò potrebbe causare la riduzione del tasso ematico di tali farmaci e, di conseguenza, ridurre l'efficacia. In vitro molti farmaci sono soggetti ad inibizione enzimatica da parte dell'iperforina, tuttavia interazioni clinicamente significative sono riportate essenzialmente per pochi farmaci:

- indinavir (antivirale),
- ciclosporina (antirigetto),
- digossina (cardiotonico);
- alcuni anticoncezionali.

I prodotti

Medicinali etici

- Nervaxon, compresse da 300 mg di estratto secco allo 0,3% di ipericina, con obbligo di ricetta medica ripetibile.

Integratori alimentari

In origine non vi era alcuna limitazione alla presenza di iperico negli integratori alimentari, ma nel 2002 il Ministero della Salute ha posto un limite per cui gli integratori potevano contenere una quantità massima di estratto corrispondente ad una assunzione giornaliera di 21 microgrammi di ipericina (pari a 7 mg di estratto allo 0,3% in ipericina); gli integratori sul mercato risultavano pertanto sottodosati di quasi 50 volte e quindi inefficaci come antidepressivi, ma comunque sicuri.

Oggi sono invece ammessi preparati con un apporto di 0,7 mg/die di ipericina, cioè circa un quarto del dosaggio previsto per i medicinali con obbligo di ricetta (D.M. 27 marzo 2014).

Hypericin Specchiasol

- Estr. secco di iperico allo 0,3% di ipericina: 120 mg per capsula, pari a 0,35 mg di ipericina (contro i 0,9 di Nervaxon).