

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) a depresja. Czy można ją leczyć ziołami?

St John's wort (*Hypericum perforatum*) and depression. Can it be treated with herbs?

Ilek. Oskar Puk

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** *Hypericum perforatum*, dziurawiec zwyczajny, preparat ziołowy, depresja, leczenie, serotonina.

■ **Keywords:** *Hypericum perforatum*, St John's Wort, herb, depression, treatment, serotonin.

■ **Abstract:** St John's Wort (*Hypericum perforatum*) has been used to treat anxiety and depression for thousands of years. *H. perforatum* extract inhibits the MAO and the reuptake of serotonin, dopamine and other monoamines, and possibly increases the expression of serotonin receptors. Due to these mechanisms, as shown by metaanalyses, *H. perforatum* alleviates the symptoms of mild and moderate depression, and even leads to remission of the disease with the same effectiveness as conventional treatment, with fewer complications and treatment discontinuation due to drug side effects. HPE treatment may be particularly beneficial for patients with chronic pain syndrome, due to the analgesic effect, and women undergoing menopause, due to the alleviation of its symptoms. To achieve a therapeutic effect, the extract should be properly prepared from quality plant materials and administered in a dose of at least 300 mg daily.

■ Wprowadzenie

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest byliną o żółtych kwiatach z pięciopłatkową koroną i charakterystycznymi eliptycznymi liśćmi z prześwitującymi kropkami (zbiorniczkami olejków eterycznych), od których roślina ta bierze swoją nazwę [1]. Dziurawiec naturalnie występuje na terenie Europy, Afryki i Azji, lecz został introdukowany na innych kontynentach ze względu na swoje właściwości lecznicze, ale także funkcje ozdobne [1,2]. Ziele świętego Jana, jak również nazywa się *H. perforatum*, jest znane ludzkości od tysięcy lat i już starożytni Grecy używali go do leczenia oparzeń, ran, siniaków, krwiałków, stanów zapalnych i bólów mięśni [2]. Co więcej, w różnych religiach roślinę tę nazywano „łowcą demonów”, ze względu na jej zastosowanie w leczeniu nadmiernej lęklivosti i melancholii, jak kiedyś nazywano zespoły lękowe i depresję [2]. Niniejszy artykuł skupia się na tym ostatnim zastosowaniu i podsumuje

bieżącą wiedzę na temat wpływu *H. perforatum* na neurony i jego skuteczności w terapii stanów depresyjnych i depresji.

■ Substancje czynne

W surowcach roślinnych *H. perforatum* znajdują się następujące związki aktywne:

- flawonoidy: kwercetyna, hiperozyd (minimum 1.8 %),
- hypercyna (minimum 0,08 %),
- hyperforyna (2–4,5 %),
- ksantony,
- terpeny,
- kwasy fenolowe.

W ujęciu depresji substancjami czynnymi są hypercyna i hyperforyna [1-3].

■ Dawkowanie

Ze względu na różnicę w zawartości flawonoidów, hypercyny i hyperforyny w roślinach trudno jest dobrać dawkę surowca tak, aby

Depremin 612mg

*Hyperici herbae extractum
siccum quantificatum*
612 mg, tabletki powlekane

NATURALNA RÓWNOWAGA

JEDYNY W POLSCE LEK ZIOŁOWY BEZ RECEPTY

**Produkt leczniczy roślinny
przeznaczony do krótkotrwałego
leczenia objawów łagodnych
zaburzeń depresyjnych**

Depremin 612mg; 1 tabletkę zawiera 612 mg wyciągu (w postaci wyciągu suchego, kwantyfikowanego) z *Hypericum perforatum* L., herba (ziele dziurawca) (DERpierwotny3-6:1), co odpowiada: 0,6 mg – 1,8 mg sumy hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę, 36,72 mg – 91,80 mg sumy flawonoidów w przeliczeniu na rutynę, nie więcej niż 36,72 mg hyperforyny; rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 60% (V/V). **Wskazania:** Produkt leczniczy roślinny przeznaczony do krótkotrwałego leczenia objawów łagodnych zaburzeń depresyjnych. **Przeciwwskazania:** Jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku. Jeśli pacjent jednocześnie stosuje leki o działaniu zmniejszającym reakcję odrzucenia przeszczepu: cyklosporynę, takrolimus do użytku ogólnoustrojowego, leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV: amprenawir, indynawir i inne inhibitory proteazy, leki przeciwnowotworowe: irynotekan i leki przeciwwzakrzepowe: warfarynę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Depremin 612mg należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Podczas leczenia należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie UV (ultrafioletowe). Z uwagi na brak wystarczających danych, stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Colfarm S.A., ul. Wojska Polskiego 3, 39-300 Mielec.

PRODUCENT: Zakłady Farmaceutyczne COLFARM S.A.
ul. Wojska Polskiego 3, 39-300 Mielec, infolinia: 800 800 178

www.colfarm.pl

COLFARM 

Przed użyciem zapoznaj się z ulotką, która zawiera wskazania, przeciwwskazania, dane dotyczące działań niepożądanych i dawkowanie oraz informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego, bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą, gdyż każdy lek niewłaściwie stosowany zagraża Twojemu życiu lub zdrowiu.



z pewnością osiągnąć stężenie terapeutyczne we krwi pacjenta. Niemniej jednak zakładając, że minimalne zawartości dla flawonoidów, hypercyny i hyperforyny wynoszą odpowiednio 1,8%, 0,08% i 2%, według Farmakopei zalecana dzienna dawka wynosi 2–4 g surowca na dobę [1]. W badaniach klinicznych, które zostaną przytoczone poniżej, pacjenci najczęściej otrzymywali 300-900 mg ekstraktu z dziurawca (HPE) na dobę przez 6 dni, a w badaniach na modelach szczurzych stosowano 200 mg/kg/d – 300 mg/kg/d przez 21 dni [2-4].

■ Skuteczność ekstraktu z *H. perforatum* w leczeniu depresji

Jak zostało to opisane powyżej, *H. perforatum* od setek lat jest stosowany w leczeniu depresji, w związku z tym wielu naukowców starało się obiektywnie ocenić jego skuteczność i mechanizm działania. Ng i współpracownicy wykonali metaanalizę obejmującą łącznie 3808 pacjentów, u których porównano skuteczność standardowych dawek inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) z HPE w leczeniu depresji. [3]. Badani otrzymywali najczęściej 300 mg/d – 900 mg/d HPE. Uzyskane wyniki wskazują, że **w leczeniu przypadków depresji o łagodnym lub średnim nasileniu HPE i SSRI mają porównywalną skuteczność**, względne ryzyko (RR) = 0.983 (95% CI 0.924 – 1.042, $p < 0.001$) oraz podobny odsetek remisji, RR = 1.013 (95% CI 0.892–1.134, $p < 0.001$) [3]. Co więcej, ze względu na mniejszą ilość skutków ubocznych w przypadku HPE zdecydowanie rzadziej dochodziło do rezygnacji przez pacjenta z leczenia; iloraz szans (OR) = 0.587 (95% CI 0.478–0.697, $p < 0.001$) [3]. Warto mieć na uwadze, że większość badań trwała od 4 do 12 tygodni, dlatego autorzy wskazali, że nadal nieznanym jest efekt długoterminowego stosowania HPE. Ponadto, niejasny jest wpływ HPE na odsetek samobójstw i jego skuteczność w ciężkich przypadkach depresji [3].

Badanie z dłuższym, 12-miesięcznym okresem obserwacji, zostało przeprowadzone przez

Pierro i wsp., którzy retrospektywnie ocenili wpływ konwencjonalnego i wielofrakcyjnego ekstraktu z *H. perforatum* na 60 pacjentów z depresją o słabym lub średnim nasileniu [4]. Standardowy ekstrakt jest uzyskiwany poprzez pasaż surowca w jednej mieszance etanolu i wody, z kolei wielofrakcyjny ekstrakt jest pozyskiwany poprzez pasaż w wielu roztworach o różnej zawartości etanolu, co pozwala na wyekstrahowanie większej ilości substancji aktywnych [4]. Konwencjonalny HPE w dawce 300 mg dwa razy dziennie nie wpłynął na przebieg choroby w ciągu 6 miesięcy, jednakże po 12 miesiącach terapii nastąpiła częściowa poprawa stanu pacjentów [4]. Z kolei w grupie z wielofrakcyjnym HPE w dawce 300 mg dwa razy dziennie znaczna poprawa samopoczucia badanych nastąpiła już w ciągu 6 miesięcy i utrzymała się przez cały rok obserwacji [4]. Analiza comiesięcznej redukcji objawów wykazała, że wielofrakcyjny HPE był dwa razy skuteczniejszy od konwencjonalnego HPE [4]. Autorzy wskazali, że jest to najprawdopodobniej efekt większej zawartości substancji czynnych w wielofrakcyjnym HPE w porównaniu do standardowego HPE, jednak badanie to niestety nie porównywało efektywności różnych dawek i nie miało grupy placebo, co ogranicza wartość danych.

Innym ciekawym aspektem jest wpływ ekstraktu z *H. perforatum* na sprawność umysłową, co może mieć znaczenie w leczeniu depresji. Ben-Eliezer i Yechiam przeprowadzili metaanalizę, w której oceniono wpływ HPE na funkcje poznawcze [2]. Część artykułów donosiła, że w modelach szczurzych HPE poprawiał pamięć osobników i ich zdolność do pokonywania przeszkód, jednakże wyniki te nie były powtarzalne [2]. Niestety badania nie wykazały podobnego wpływu na ludzi.

Ekstrakt z dziurawca może być szczególnie skuteczny w leczeniu depresji u kobiet po menopauzie, biorąc pod uwagę, że wykazano, iż HPE znacznie redukuje zarówno objawy depresji, jak i menopauzy, takie jak

uderzenia gorąca i inne ocenione wskaźnikiem Kuppermana [5].

Kolejną grupą, która może odnieść większe korzyści z leczenia ekstraktem z *H. perforatum*, są **osoby z depresją powstałą w wyniku przewlekłego bólu**, jako że HPE wykazuje właściwości przeciwbólowe [6]. Jednak teoria ta wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych.

■ Farmakodynamika

Ekstrakt z *H. perforatum* wpływa na ośrodkowy układ nerwowy poprzez wiele punktów uchwytu [1-4,7]. Głównym z nich jest hamowanie aktywności monoaminooksydazy (MAO), która degradowuje monoaminy, m.in. serotoninę, noradrenalinę czy dopaminę [7]. Ponadto HPE zmniejsza wychwyty zwrotne serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, a także zwiększa ekspresję receptorów serotoninowych typu 1A i 2A (5HT_{1A} i 5HT_{2A}) [7]. Jednakże niektórzy naukowcy wykazali odwrotny efekt, czyli zmniejszoną ekspresję receptorów 5HT_{1A} i 5HT_{2A} w wyniku 8-tygodniowej terapii HPE [7]. Równie kontrowersyjny jest wpływ *H. perforatum* na kwas gamma-amino-masłowy (GABA), gdzie część autorów wskazuje na zmniejszenie wychwyty zwrotnego GABA, a inni na blokadę receptorów dla tego neuroprzekaźnika [2,7]. Niemniej jedno może wynikać z drugiego i blokada receptorów może powodować zwiększenie ilości GABA w synapsach, przy zmniejszeniu jego hamującego wpływu na układ nerwowy. HPE zmniejsza także wychwyty zwrotne glutaminianu, przez co zwiększa aktywację receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) i pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego [2]. W wyniku powyższych działań HPE zwiększa ilości monoamin w synapsach neuronów hipokampa, wzgórza, ciała migdałowatego i kory przedczołowej [2]. Zwiększenie przewodnictwa serotonergicznego powoduje poprawienie pamięci, a dopaminergicznego skutkuje polepszeniem koncentracji [2,7].

■ Podsumowanie

Ekstrakt z *H. perforatum* zawierający wysokie ilości hypercyny i hyperforyny jest równie skuteczny jak konwencjonalne leki w leczeniu łagodnej i umiarkowanej nasilonej depresji. Aby osiągnąć efekt terapeutyczny, należy stosować odpowiednio przygotowane preparaty z dobrych surowców roślinnych w dawce minimum 300 mg na dobę. Szczególne korzyści z leczenia HPE mogą osiągnąć pacjenci z przewlekłym zespołem bólowym, ze względu na efekt analgetyczny oraz kobiety przechodzące menopauzę, ze względu na łagodzenie jej objawów. Ekstrakt z *H. perforatum* hamuje aktywność MAO oraz wychwyty zwrotne serotoniny, dopaminy oraz innych monoamin i prawdopodobnie zwiększa ekspresję receptorów serotoninowych. Działanie to łagodzi objawy depresji, nawet prowadzi do remisji choroby, a HPE wykazuje mniejszą ilość działań niepożądanych niż SSRI, czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. © P

lek. Oskar Puk
oskar.p.puk@gmail.com
Nadesłano: 29-09-2020

Piśmiennictwo:

1. Matławska, I. (2008). Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego.
2. Ben-Eliezer D, Yechiam, E. Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis. Sci Rep 6, 35700 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep35700>.
3. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2017;210:211-221. doi:10.1016/j.jad.2016.12.048.
4. Di Pierro F, Rizzo P, Settembre R. Role in depression of a multi-fractionated versus a conventional Hypericum perforatum extract. Panminerva Med. 2018;60(4):156-160. doi:10.23736/S0031-0808.18.03518-8.
5. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najar S. The effect of Hypericum perforatum on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. Complement Ther Med. 2019;45:109-113. doi:10.1016/j.ctim.2019.05.028.
6. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. J Ethnopharmacol. 2017;200:136-146. doi:10.1016/j.jep.2017.02.016.
7. Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. Hypericum perforatum in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. J Cell Physiol. 2019;234(6):8496-8508. doi:10.1002/jcp.27781.