

# Zastosowanie dziurawca w łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach depresyjnych

## The application of St. John's wort in mild and moderate depressive disorders

**dr Paweł Siudem**

Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** dziurawiec, depresja, hiperycyna, hiperforyna.

■ **Keywords:** St. John's wort, depression, hypericin, hyperforin.

■ **Abstract:** Depression is not only a medical problem, but also a social one. The use of potent drugs for depression can be embarrassing for patients. In the case of mild depressive states, it is possible to use OTC drugs of plant origin, which may be better accepted by patients. OTC drugs mainly contain an extract of St. John's wort as an active ingredient. The paper below presents the main ingredients found in the extract and their potential mechanism of action. It also provides clinically relevant information about the dosage, possible interactions, and side effects.

### ■ Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja jest powszechnym zaburzeniem psychicznym, na które cierpi ponad 260 mln osób na całym świecie [1]. Obecnie depresja jest drugą najczęstszą przyczyną skrócenia życia u osób w wieku od 15 do 44 lat (DALY – ang. *disability adjusted life-years*, lata życia skorygowane nie-sprawnością – wyraża łącznie lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku urazu lub choroby). Wskazuje się, że do roku 2021 depresja będzie drugą najczęstszą przyczyną DALY dla wszystkich grup wiekowych [2]. Ze względu na związaną z nią ogromną niepełnosprawność, depresja jest poważnym problemem zdrowia publicznego, który wiąże się ze znacznymi bezpośrednimi i pośrednimi kosztami zdrowotnymi. Na przykład szacuje się, że National Health Service (NHS) w Wielkiej Brytanii wydaje więcej na leczenie

depresji niż na leczenie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego łącznie. Dodatkowo depresja stanowi ok. 60-85% kosztów choroby. Koszt ten przypisywany jest głównie liczbie straconych godzin produkcyjnych, co z kolei ma znaczny wpływ na produkt narodowy brutto (PKB) danego kraju.

### ■ Leczenie depresji

Chociaż znane są skuteczne metody leczenia zaburzeń psychicznych, od 76% do 85% ludzi w krajach o niskich i średnich dochodach nie otrzymuje żadnego leczenia w odniesieniu do swoich zaburzeń [2]. Bariery w skutecznej opiece to brak zasobów, brak wyszkolonych pracowników służby zdrowia oraz piętno społeczne związane z zaburzeniami psychicznymi. Kolejną barierą skutecznej opieki jest niedokładna ocena. W krajach o różnym poziomie dochodów osoby cierpiące na depresję często nie są prawidłowo diagnozowane, a inne, które nie mają

# Depremin 612mg

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



## NATURALNA RÓWNOWAGA

### LEK ZIOŁOWY BEZ RECEPTY

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: ampre nawir, 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](http://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.

tego zaburzenia, są zbyt często błędnie diagnozowane i przepisuje im się leki przeciwdepresyjne. Na całym świecie rośnie obciążenie depresją i innymi schorzeniami psychicznymi. Rezolucja Światowego Zgromadzenia Zdrowia przyjęta w maju 2013 r. wezwała do kompleksowej, skoordynowanej reakcji na zaburzenia psychiczne na poziomie krajowym [1].

W zależności od liczby i nasilenia objawów, epizod depresyjny można podzielić na łagodny, umiarkowany lub ciężki. Osoba z łagodnym epizodem depresyjnym będzie miała pewne trudności w kontynuowaniu zwykłej pracy i zajęć towarzyskich, ale prawdopodobnie nie przestanie całkowicie funkcjonować. Podczas ciężkiego epizodu depresyjnego jest mało prawdopodobne, że chory będzie w stanie prowadzić działalność społeczną, zawodową lub domową, z wyjątkiem ograniczonego zakresu.

Istnieją skuteczne metody leczenia umiarkowanej i ciężkiej depresji. Stosuje się terapie psychologiczne, takie jak aktywacja behawioralna, terapia poznawczo-behawioralna (CBT) i psychoterapia interpersonalna (IPT) lub leki przeciwdepresyjne, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA). Leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczną formą leczenia umiarkowanej ciężkiej depresji, ale nie stanowią pierwszego rzutu w przypadku łagodnej depresji. Nie powinny być stosowane w leczeniu depresji u dzieci i nie stanowią pierwszego rzutu leczenia u młodzieży, wśród której należy je stosować ze szczególną ostrożnością.

W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń depresyjnych warto rozważyć więc wprowadzenie ziołowych preparatów leczniczych, zależnie od stanu pacjenta i zgodnie ze wskazaniami.

## ■ Dziurawiec

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest surowcem tradycyjnie wykorzystywanym w leczeniu łagodnych i umiarkowanych stanów

depresyjnych. Należy do roślin leczniczych, które są uprawiane na plantacjach. Surowiec farmaceutyczny w postaci suszonego ziele jest standaryzowany, jednak zawartość substancji czynnych jest zmienna, bo zależy od odmiany i warunków klimatycznych [3-4].

W Farmakopei Europejskiej i Farmakopei Polskiej obecne są monografie ziele dziurawca. Zawiera ono przede wszystkim naftodiantrony i związki pokrewne, w tym pseudohiperycynę i hiperycynę, które odpowiadają za czerwoną barwę soku. Wymagane jest, aby ziele zawierało nie mniej niż 0,08% hiperycyny i wszystkich jej pochodnych w przeliczeniu na suchą masę surowca [4]. Zawartość pseudohiperycyny jest ok. 2-4 razy większa niż hiperycyny.

W ziele dziurawca występują również związki pochodne floroglucyny, głównie hiperforyna (2-4,4%). Stwierdzono obecność flawonoidów, biflawonoidów, glikozydów kwercetyny (hiperozyd, rutyna), luteoliny oraz ksantonów. W wyciągach wodnych występują fenolokwasy i glikozydy flawonoidowe rozpuszczalne w wodzie, które działają korzystnie w przypadku dolegliwości układu pokarmowego. Z kolei wyciągi alkoholowe i olejowe z ziele dziurawca zawierają hiperycynę, hiperforynę i związki pochodne działające przeciwdepresyjnie.

Początkowo surowiec standaryzowano na zawartość flawonoidów w przeliczeniu na hiperozyd, w ilości nie mniejszej niż 1,8%. Obecnie, według Farmakopei Polskiej X, surowiec standaryzuje się na zawartość sumy hiperocyn w przeliczeniu na hiperocynę, nie mniej niż 0,08%.

## Działanie

Mechanizm działania ani związek odpowiadający za efekt farmakologiczny wyciągu z ziele dziurawca nie są w pełni poznane. Wskazuje się kilka możliwych mechanizmów.

Ustalono, że wyciągi z ziele hamują wychwyty zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, podobnie jak przeciwdepresyjne leki syntetyczne. Z dotychczasowych badań wynika, że hiper-

foryna wykazuje właściwości hamujące wychwyty zwrotny neuroprzekaźników, ale hiperforyna i kemferol nie mają takich właściwości.

W badaniu przeprowadzonym przez Xianga i wsp. [6] zwrócono uwagę na kluczową rolę hiperforyny, oraz na to, że działa również frakcja flawonoidowa, zawierająca glikozydy kwercetyny. Pokazano, że kompleks flawonoidów może działać w podobny sposób jak imipramina, syntetyczny lek przeciwdepresyjny [7].

Kolejny sugerowany mechanizm związany jest z wychwytem zwrotnym niektórych neuroprzekaźników, takich jak serotonina i noradrenalina oraz dopamina. Dłuższe leczenie powoduje regulację w dół (*down-regulation*) receptorów beta-adrenergicznych, co zmienia zachowanie zwierząt w kilku modelach przeciwdepresyjnych (np. wymuszony test pływania), podobnie jak ma to miejsce w przypadku syntetycznych leków przeciwdepresyjnych [8].

Inne możliwe wyjaśnienie mechanizmu przyniosły eksperymenty na myszach poddanych chronicznemu stresowi [9]. Podczas badania zaobserwowano spadek stężenia cynku w korze mózgowej. Natomiast podawanie hiperforyny (2,5 lub 5 mg/kg) powodowało wzrost jego stężenia w hipokampie, co korelowało z efektem antydepresyjnym.

Obecnie wskazuje się, że za korzystne efekty w leczeniu stanów depresyjnych może odpowiadać hiperforyna i kilka innych związków działających synergicznie, np. naftodiantrony, pochodne floroglucyny oraz flawonoidy.

## Zastosowanie kliniczne

Preparaty OTC zawierające wyciąg z dziurawca (zarówno jedno-, jak i wieloskładnikowe) mają wskazanie do stosowania przede wszystkim w krótkotrwałym leczeniu objawów łagodnych zaburzeń depresyjnych.

Ponieważ nie ma dostępnych wystarczających danych, stosowanie tych preparatów u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane i ogranicza się jedynie do osób

dorosłych. Ekstrakt z dziurawca ma działanie fototoksyczne, dlatego podczas leczenia należy unikać ekspozycji na intensywne promieniowanie UV. Zaobserwowano, że po doustnym podaniu dawki 1800 mg/dobę wyciągu z ziela dziurawca przez okres 15 dni, wrażliwość skóry na promieniowanie UVA została zwiększona, a minimalna dawka dla pigmentacji zmalała [8].

Należy zwrócić uwagę pacjenta na szereg możliwych interakcji między lekiem zawierającym wyciąg z dziurawca a innymi stosowanymi lekami. Jest to związane z indukcją aktywności enzymów CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i P-glikoproteiny przez wyciąg z dziurawca. Powoduje to powstanie istotnych interakcji u pacjentów stosujących m.in.:

- cyklosporynę,
- takrolimus,
- amprenawir, indynawir i inne inhibitory proteazy,
- irinotekan,
- warfarynę.

Stosowanie tych leków jednocześnie z preparatami zawierającymi wyciąg z dziurawca jest przeciwwskazane.

W przypadku innych leków metabolizowanych przez CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 lub glikoproteiny P należy zachować ostrożność, ponieważ możliwe jest zmniejszenie ich stężenia w osoczu. Dotyczy to leków zawierających m.in.:

- amitryptylinę,
- feksofenadynę,
- benzodiazepinę,
- symwastatynę,
- digoksynę,
- finasteryd.

Szczególną uwagę należy zwrócić na kobiety stosujące doustną antykoncepcję hormonalną. W wyniku interakcji z preparatami zawierającymi wyciąg z dziurawca może dochodzić do zmniejszenia stężenia w osoczu doustnych środków antykoncepcyjnych, co może prowadzić do

wystąpienia krwawienia międzymiesiączkowego oraz osłabić skuteczność antykoncepcji hormonalnej. Kobiety stosujące doustne hormonalne środki antykoncepcyjne powinny sięgnąć zatem po dodatkowe środki antykoncepcyjne.

Zwiększona aktywność enzymów powraca do normalnego poziomu w ciągu 1 tygodnia po zakończeniu stosowania leku zawierającego wyciąg z ziela dziurawca.

U pacjentów leczących się na depresję także innymi lekami przeciwdepresyjnymi istnieje ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Leki OTC z wyciągiem z dziurawca mogą przyczynić się do nasilenia działań serotoninergicznych, jeżeli są stosowane w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. sertralina, paroksetyna, nefazodon) lub tryptanami i buspironem. Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego nie zaleca się łączenia preparatów OTC i przepisanych na receptę, chyba że pod ścisłą kontrolą.

Dla osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego należy stosować odpowiednio przygotowane preparaty ze standaryzowanych surowców w dawce minimum 300 mg na dobę. Zwykle stosuje się 600 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Jeśli po upływie 4 tygodni nie nastąpiła poprawa (lub pacjent czuje się gorzej), należy skonsultować się z lekarzem w celu modyfikacji terapii. Preparaty na bazie dziurawca są na ogół dobrze tolerowane, a działania niepożądane obserwowano rzadziej niż u pacjentów przyjmujących syntetyczne leki przeciwdepresyjne.

Istnieje ryzyko przedawkowania, odnotowane przy spożyciu do 4,5 g wyciągu suchego na dobę, przez okres 2 tygodni i dodatkowo 15 g suchego wyciągu bezpośrednio przed hospitalizacją. Jako efekt przedawkowania wystąpiły drgawki i objawy splątania. Po przedawkowaniu pacjenta należy chronić przed działaniem promieni słonecznych i innych źródeł światła UV przez 1-2 tygodnie.

## Podsumowanie

Depresja stanowi istotny problem zarówno medyczny, jak i społeczny. Prawidłowe jej leczenie jest niezwykle istotne, a w przypadku łagodnych stanów depresyjnych pomocne mogą być preparaty zawierające wyciąg z dziurawca. Choć potencjał leczniczy wyciągu z dziurawca został wykazany w licznych badaniach [10], należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatów OTC. Istotna jest standaryzacja wyciągu oraz zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia licznych interakcji lekowych. © ®

dr Paweł Siudem  
pawel.siuem@wum.edu.pl  
Nadesłano: 23-08-2021

### Piśmiennictwo:

1. World Health Organization, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. M.S. Reddy, Depression: the disorder and the burden, *Indian J. Psychol. Med.* 2010;32;1:1.
3. Southwell I, Bourke Ch. Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. *Phytochem.* 2001;56,5:437-441.
4. Farmakopea Polska Wydanie X, Tom I, Warszawa 2014; 899-901, 1486-1487.
5. Puente Molins M, Corral J, Aliyu O i wsp. Biogeographic variation in genetic variability, apomixis expression and ploidy of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) across its native and introduced range. *Annals of Botany.* 2014;113,3:417-427.
6. Kuo CH, Chou YC, Liao KC, Shieh CJ, Deng TS. Optimization of light intensity, temperature, and nutrients to enhance the bioactive content of hyperforin and rutin in St. John's Wort. *Molecules.* 2020;25(18):4256.
7. Römpf H i wsp. Enrichment of hyperforin from St. John's wort (*Hypericum perforatum*) by pilot-scale supercritical carbon dioxide extraction. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(4):443-51.
8. Depremin 612 mg, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
9. Szewczyk B, Pochwat B i wsp. Antidepressant-like activity of hyperforin and changes in BDNF and zinc levels in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. *Behav Brain Res.* 2019;372:112045.
10. Klaus L, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane database of Systematic reviews.* 2008;4.