

# Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) w leczeniu zaburzeń depresyjnych Farmakokinetyka, farmakodynamika, interakcje

## St John's wort (*Hypericum perforatum*) in treatment of depressive disorders Pharmacokinetics, pharmacodynamics, interactions

lek. Oskar Puk

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy

■ **Słowa kluczowe:** *Hypericum perforatum*, dziurawiec zwyczajny, zioła, depresja, leczenie zaburzeń depresyjnych, serotonina.

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

■ **Abstract:** St. John's wort (*Hypericum perforatum*) can be effectively used in the treatment of mild and moderate depressive disorders. *H. perforatum extract* inhibits the activity of MAO and the reuptake of serotonin, dopamine and other monoamines, blocks GABAergic receptors and probably increases the expression of serotonin receptors. Hypericin induces CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19 and P-glycoprotein, thus it may interact, inter alia, with statins. Meta-analyses have shown that *H. perforatum* alleviates symptoms of mild and moderate depression and even leads to disease remission with the same effectiveness as conventional treatment, with fewer complications and treatment discontinuation due to the side effects of medications. Certain groups of patients can particularly benefit from the treatment with *H. perforatum extract*, e.g. patients with chronic pain syndrome, due to the analgesic effect, and women undergoing menopause, due to the alleviation of symptoms. To achieve a therapeutic effect, extracts containing at least 0.08% of the sum of hypericins in conversion to hypericin, in a minimum dose of 300 mg per day should be used.

### ■ Wprowadzenie

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) jest byliną o żółtych kwiatkach z pięciopłatkową koroną i charakterystycznymi eliptycznymi liśćmi z prześwitującymi kropkami (zbiorniczkami olejków eterycznych), od których roślina ta wzięła swoją nazwę [1]. Obszar naturalnego występowania dziurawca obejmuje tereny Europy, Afryki i Azji, lecz ze względu na swoje właściwo-

ści lecznicze i funkcje ozdobne jest hodowany także na innych kontynentach [1,2]. *H. perforatum* był używany już w starożytnej Grecji do leczenia oparzeń, ran, siniaków, krwiaków, stanów zapalnych i bólów mięśni. Roślina ta jest znana ludzkości od tysięcy lat pod różnymi nazwami, m.in. ziele św. Jana, a w niektórych religiach nazywano ją „łowcą demonów”, ze względu na jej zastosowanie w leczeniu nadmiernej lęklivo-

ści i melancholii [2]. Tak właśnie kiedyś nazywano zespoły lękowe i zaburzenia depresyjne, a niniejszy artykuł poświęcony jest skuteczności *H. perforatum* w ich leczeniu, w porównaniu ze standardowo stosowanymi obecnie lekami.

### ■ Substancje czynne

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

- flawonoidy: kwercetyna, hiperozyd (minimum 1,8%),
- hyperycyna (minimum 0,08% sumy hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę),
- hyperforyna (2–4,5%),
- ksantony,
- terpeny,
- kwasy fenolowe.

W przypadku depresji substancjami czynnymi są hyperycyna i hyperforyna [1-3].

### ■ Farmakokinetyka i dawkowanie

Ze względu na różnicę w zawartości flawonoidów, hyperycyny i hyperforyny w roślinach trudno jest dobrać dawkę surowca tak, aby z pewnością osiągnąć stężenie terapeutyczne we krwi pacjenta. Zakładając jednak, że minimalna zawartość flawonoidów, hyperycyny 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 [2-5].

Biodostępność hyperycyny jest dość niska i wynosi ok. 14%; ponadto szacuje się, że barierę krew-mózg przekracza tylko ok. 5% hyperycyny zawartej w surowicy, a to właśnie tam powinna się znaleźć ta substancja w przypadku leczenia zaburzeń depresyjnych. Jednakże hyperycyna ma stosunkowo długi okres półtrwania  $t_{1/2} = 9-26.5$  h (w niektórych przypadkach więcej), w zależności od rodzaju ekstraktu i zmienności osobniczej, dlatego może dochodzić do

jej kumulacji. Stopniowe odkładanie się małych dawek może wyjaśniać, dlaczego leczenie HPE powinno trwać 4–6 tygodni, zanim pojawiają się pierwsze zauważalne efekty kliniczne. Okres ten wydaje się długi, jednak podobny okres od rozpoczęcia przyjmowania do wystąpienia poprawy klinicznej jest obserwowany w przypadku tradycyjnych, czyli syntetycznych leków przeciwdepresyjnych.

W licznych badaniach dotyczących farmakokinetyki *H. perforatum* hyperycyna była wykrywana w surowicy po ok. 1.3 h, a najwyższe stężenie osiągała ok. 4.6 h po podaniu doustnym [4]. Szacunkowy okres półtrwania wynosił 25 h, a fazę stałą osiągnano po 4 dniach terapii [4]. Jednak są to dane uśrednione i ulegają one zmianie w zależności od stężenia hyperycyny i rodzaju ekstraktu, np. w przypadku wyciągu suchego najwyższe stężenie osiągnięte jest już po ok. 0.4–0.6 h, a w przypadku wyciągów alkoholowych po kilku godzinach [4].

Hyperycyna jest metabolizowana w wątrobie i wydalana głównie wraz z żółcią w postaci nieaktywnych metabolitów.

Hyperycyna jest induktorem CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19 oraz glikoproteiny P, przez co wchodzi w interakcję z wieloma lekami.

### ■ Farmakodynamika

HPE wpływa na ośrodkowy układ nerwowy poprzez wiele punktów uchwytu [1-3,5-8].

Głównym z nich jest hamowanie aktywności monoaminoooksydazy (MAO), która degradowuje monoaminy, m.in. serotoninę, noradrenalinę czy dopaminę [8]. Ponadto HPE zmniejsza wychwyty zwrotne serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, a także zwiększa ekspresję receptorów serotoninowych typu 1A i 2A (5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub>) [8]. Jednakże niektórzy naukowcy wykazali odwrotny efekt, czyli zmniejszoną ekspresję receptorów 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub> w wyniku ośmiotygodniowej terapii HPE [8].

Równie kontrowersyjny jest wpływ *H. perforatum* na kwas gammaaminomasłowy (GABA),

gdzie część autorów wskazuje na zmniejszenie wychwytu zwrotnego GABA, a inni na blokowanie receptorów dla tego neuroprzekaźnika [2,8]. 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 wychwyt zwrotny glutamianu, 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 [2,8].

### ■ 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 300–900 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 liczbę 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 ba-

dań trwała od 4 do 12 tygodni, dlatego autorzy wskazali, że nadal nieznanym jest efekt długoterminowego stosowania HPE. Ponadto niejasnym jest wpływ HPE na odsetek samobójstw i jego skuteczność w ciężkich przypadkach depresji [3].

Ciekawe badanie z 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 [5]. 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 [5]. Analiza comiesięcznej redukcji objawów wykazała, że wielofrakcyjny HPE był dwa razy skuteczniejszy od konwencjonalnego HPE [5]. Autorzy wskazali, że jest to najprawdopodobniej efekt większej zawartości substancji czynnych w wielofrakcyjnym HPE w porównaniu do standardowego HPE.

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 wskaźnikami Kuppermana [6].

Kolejną grupą, która może odnieść większe korzyści z leczenia ekstraktem z *H. perforatum* są osoby z depresją powstałą w wyniku przewlekłego bólu, ponieważ HPE wykazuje także właściwości przeciwbólowe, jednak teoria ta wymaga potwierdzenia w badaniach klinicznych [7].

Warto dodać, że wyżej opisane metaanalizy wykazały porównywalną skuteczność HPE do standardowo używanych leków w przypadku zaburzeń depresyjnych o niskim lub umiarkowanym nasileniu, przy jednoczesnej mniejszej liczbie objawów niepożądanych, takich jak senność, zmęczenie, zawroty głowy, itp.

# 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.

## ■ Interakcje

Tak jak zostało to wspomniane wcześniej, hyperycyna zawarta w HPE jest induktorem CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19 oraz glikoproteiny P.

Cytochrom P450 należy do grupy mono-oksygenaz i jest obecny w większości tkanek, lecz największą aktywność wykazuje w wątrobie, a jego poszczególne izoformy, CYP3A4, CYP2C19, itd. mają różne powinowactwo do konkretnych leków i są odpowiedzialne za ich metabolizm. Hyperycyna, jako induktor CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19, może doprowadzić do obniżenia stężeń leków metabolizowanych przez te enzymy. Zauważalne zwiększenie ekspresji wyżej wspomnianych enzymów ma miejsce po kilku dniach stosowania HPE.

Hyperycyna indukuje także glikoproteinę P, która jest odpowiedzialna za usuwanie cząsteczek, np. leku, poza komórkę, wbrew gradientowi stężeń. Glikoproteina P występuje w enterocytach i jej zwiększona ekspresja zmniejsza wchłanianie substancji z przewodu pokarmowego.

Znane interakcje HPE zostały podsumowane w tab. 1.

## ■ Podsumowanie

Ekstrakt z *H. perforatum* łagodzi objawy depresji, a nawet prowadzi do remisji choroby poprzez hamowanie aktywności MAO oraz wychwytu zwrotnego serotoniny, dopaminy i innych monoamin, blokowanie receptorów GABA-ergicznym oraz prawdopodobnie zwiększenie ekspresji receptorów serotoninowych.

HPE wykazuje mniejszą liczbę działań niepożądanych niż inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), czy trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD).

HPE indukuje CYP3A4, CYP2E1, CYP2C19 oraz glikoproteinę P, przez co może wchodzić w interakcje z lekami takimi jak warfaryna, statyny, czy inhibitory pompy protonowej.

Ekstrakt z *H. perforatum* zawierający wysokie ilości hyperycyny i hyperforyny jest równie skuteczny jak konwencjonalne leki w leczeniu łagodnej i umiarkowanie nasilonej depresji. Aby osiągnąć efekt terapeutyczny, należy stosować odpowiednio przygotowane preparaty z dobrych surowców roślinnych w dawce minimum 300 mg na dobę.

**Tabela 1.** Wybrane interakcje hyperycyny

Izoforma cytochromu P450/glikoproteina P	Lek	Wynik kliniczny interakcji
<b>Glikoproteina P</b>	ibuprofen	obniżenie stężenia w surowicy
	digoksyna	obniżenie stężenia w surowicy
<b>CYP3A4 i glikoproteina P</b>	atorwastatyna	wzrost LDL i całkowitego cholesterolu
<b>CYP3A4</b>	warfaryna	obniżenie efektu przeciwkrzepliwego
	simwastatyna	wzrost LDL
	deksametazon	obniżenie stężenia w surowicy
	budezonid	obniżenie stężenia w surowicy
	prednizon	obniżenie stężenia w surowicy
<b>CYP2C19</b>	omeprazol	obniżenie stężenia w surowicy
	esomeprazol	obniżenie stężenia w surowicy
	pantoprazol	obniżenie stężenia w surowicy



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. © P

lek. Oskar Puk  
oskar.p.puk@gmail.com  
Nadesłano: 25-08-2021

#### Piśmiennictwo:

1. Matławska I. Farmakognozja: podręcznik dla studentów farmacji. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego. Poznań 2008.
2. Ben-Eliezer D, Yechiam E. Hypericum perforatum as a cognitive enhancer in rodents: A meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:35700. <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. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytother Res.* 2014 May;28(5):643-55. doi: 10.1002/ptr.5050. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23897801.
5. Di Pierro F, Riso 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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