

Dziurawiec w terapii łagodnych i umiarkowanych zaburzeń depresyjnych

St. John's wort in the treatment of mild and moderate depressive disorders

dr n. farm. Agnieszka Zielińska

Zakład Chemii Organicznej i Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ORCID: 0000-0002-2244-0627

Nr art. Lek.202209.01

■ **Słowa kluczowe:** dziurawiec, depresja, antydepresant, *Hypericum perforatum L.*

■ **Streszczenie:** Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) depresja to zaburzenie psychiczne, na które cierpi ponad 350 mln osób na całym świecie. Klasycznie stosowane leki antydepresyjne, m.in. z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs), pomimo swojej skuteczności, wykazują wiele niepożądanych działań ubocznych. Dlatego cały czas poszukuje się alternatywnych metod łagodzenia objawów depresji. Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum L.*) stosowany jest jako środek ziołowy na tę chorobę od wielu lat, zwłaszcza w Niemczech i w innych krajach europejskich, choć jego skuteczność nadal budzi wiele kontrowersji. Jednak metaanalizy badań klinicznych opublikowane w ostatnich latach potwierdziły, że ziele dziurawca może stanowić skuteczną terapię w stanach łagodnej i umiarkowanej depresji. Ekstrakt z *H. perforatum* wykazuje porównywalną efektywność do standardowych leków antydepresyjnych (SSRIs), podczas gdy odsetek efektów niepożądanych i rezygnacji z terapii jest znacznie niższy niż w przypadku SSRIs. Ekstrakt z dziurawca zwyczajnego może być preferowanym wyborem w terapii łagodnych i umiarkowanych stanów depresyjnych.

■ **Keywords:** St. John's wort, depression, antidepressant, *Hypericum perforatum L.*

■ **Abstract:** According to the World Health Organization (WHO), depression is a mental disorder that affects over 350 million people worldwide. Typically used antidepressants, e.g. from the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), despite their effectiveness, have many undesirable side effects. For this reason, alternative methods of alleviating the symptoms of depression are being sought. St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*) has been used as herbal remedy for this disease for many years, especially in Germany and other European countries, although its effectiveness is still controversial. However, meta-analyses of clinical trials published in recent years have confirmed that St. John's wort may be an effective therapy in mild and moderate depression. *H. perforatum* extract shows comparable effectiveness to standard antidepressant drugs (SSRIs), while the percentage of side effects and dropouts is significantly lower than with SSRIs. St. John's wort extract may be the preferred choice in the treatment of mild to moderate depressive states.

■ Wprowadzenie

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (4,4% populacji, dane z 2015 r.) [1]. Depresja występuje częściej wśród kobiet (5,1%) niż mężczyzn (3,6%). Całkowita szacunkowa liczba

osób żyjących z depresją wzrosła o ponad 18% w latach 2005–2015.

Odzwierciedla to ogólny wzrost światowej populacji, a także proporcjonalny wzrost grup wiekowych, w których depresja jest bardziej rozpowszechniona. Podobny procent populacji cierpi również na szereg zaburzeń lękowych. Konsekwencje tych chorób w zakresie utraty zdrowia są ogromne. Depresja jest uznawana przez WHO za jeden z największych czynników przyczyniających się do niepełnosprawności na świecie (7,5% wszystkich lat przeżytych z niepełnosprawnością w 2015 r.); zaburzenia lękowe zajmują 6. miejsce (3,4%).

Depresja jest również główną przyczyną zgonów samobójczych, których liczba wynosi blisko 800 000 rocznie.

Ze względu na powodowaną przez nią niepełnosprawność, choroba ta jest poważnym problemem zdrowia publicznego, który wiąże się ze znacznymi bezpośrednimi i pośrednimi kosztami zdrowotnymi. Przykładowo, w Wielkiej Brytanii szacuje się, że wydatki na leczenie depresji są wyższe niż na cukrzycę i nadciśnienie łącznie, a do tego należy doliczyć koszty związane ze zwolnieniami i liczbą straconych godzin pracy [2].

Dlatego skuteczne leczenie depresji jest konieczne, aby zmniejszyć zachorowalność i niepełnosprawność związaną z tą chorobą. Obecnie standardowymi lekami są głównie preparaty z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs*), na rynku także pojawiły się leki nowszej generacji [3].

Ponieważ jednak terapia jest cały czas związana z występowaniem wielu niepożądanych działań [4], poszukiwane są alternatywne metody łagodzenia objawów depresji. *Hypericum perforatum* L, dziurawiec zwyczajny (ang. *St. John's Wort*) to wieloletnia roślina zielna powszechnie występująca w Azji i Europie. W latach 80. i 90. preparaty z tym surowcem zaczęły zyskiwać zainteresowanie – jako alternatywna

terapia depresji. Zioło to było szczególnie popularne w Niemczech i innych krajach europejskich, ale również zaczęto go sprzedawać jako suplement diety w Stanach Zjednoczonych. Obecnie należy do powszechnie stosowanych preparatów ziołowych zalecanych do leczenia łagodnych stanów depresyjnych. Celem tego artykułu jest przedstawienie wyników badań klinicznych nad zastosowaniem ziela dziurawca *Hyperici herbae*, jego zalet i przeciwwskazań.

■ Skład chemiczny *Hyperici herbae*

Surowiec *Hyperici herbae* składa się z całych lub rozdrobnionych suszonych czubków kwiatowych *Hypericum perforatum* L., zebranych w okresie kwitnienia.

Głównymi substancjami aktywnymi są hiperycyna i jej pochodne, głównie pseudohiperycyna, w ilości średnio 0,03–0,4%, oraz pochodne floroglucynolu (0,2–4%), głównie hiperforyna i jej pochodne. Przyjmuje się, że surowiec powinien zawierać nie mniej niż 0,08% całkowitej zawartości hiperycyn w przeliczeniu na hiperycynę.

Inne składniki to flawonoidy (kwercetyna, hiperozyd, rutyna), biflawonoidy i procyjanidyny [5]. Olejek eteryczny z suszonych wierzchołków kwiatowych zawiera głównie 2-metylooktan i α -pinen. Zgodnie z Farmakopeą Europejską [6] do ekstrakcji stosuje się etanol (50–80% v/v) lub metanol (50–80% v/v). Zawartość hiperycyn ogółem powinna być w zakresie 0,10–0,30% (w przeliczeniu na hiperycynę), a zawartość flawonoidów minimum 6% (w przeliczeniu na rutynę). Najlepszą wydajność ekstrakcji osiąga się przy 60–70% rozpuszczalnika (głównie substancje aktywne, hiperycyna i hiperforyna, są słabo rozpuszczalne w wodzie). Ekstrakty powinny być standaryzowane na hiperycynę, ale także powinna być deklarowana zawartość hiperforyny i flawonoidów [7]. Oprócz płynnych i suchych ekstraktów alkoholowych, stosowany jest również macerat olejowy z dziurawca, głównie w dermatologii i kosmetyce.

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

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.

W Polsce w terapii depresji stosuje się etanolowo-wodny wyciąg z ziele dziurawca, *Hyperici herbae extractum*, suchy lub płynny, sprzedawany jako produkt leczniczy OTC.

■ Działanie farmakologiczne

Hyperici herbae jako tradycyjny produkt leczniczy roślinny zaleca się do krótkotrwałego stosowania w objawach łagodnych zaburzeń depresyjnych oraz w objawowym leczeniu łagodnych dolegliwości żołądkowo-jelitowych (uczucie dyskomfortu).

Najważniejszymi substancjami aktywnymi w dziurawcu są hiperycyna i hiperforyna, dlatego na nich skupiały się badania, przeprowadzane głównie na modelach zwierzęcych [8].

Chociaż początkowo sądzono, że hiperycyna jest odpowiedzialna za działanie przeciwdepresyjne, obecnie przyjmuje się, że hiperforyna pełni kluczową rolę [2]. Zaproponowano, że hiperforyna wywiera działanie przeciwdepresyjne poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego neuroprzekaźników. Główne działanie hiperforyny *in vitro* (w stężeniach 0,1–1 μM) to niespecyficzne działanie presynaptyczne, które skutkuje nioselektywnym hamowaniem wychwytu wielu neuroprzekaźników, w tym serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, cholin, GABA oraz glutamianu. Prowadzi również do indukcji uwalniania monoamin, aminokwasów i acetylocholin z synaptosomów [2,9]. Wchłanianie hiperycyny jest opóźnione i zaczyna się ok. 2 godzin po podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji hiperycyny wynosi ok. 20 godzin. Maksymalne poziomy hiperforyny są osiąganym ok. 3–4 godzin po podaniu; nie wykryto akumulacji [10].

■ Terapia objawów depresji

W 2009 r. (z późniejszymi zmianami) Europejska Agencja Leków EMA opublikowała raport oceniający ziele dziurawca, obejmujący działanie przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, neuroprotektoryjne i pamięciowe [5,10]. Zatwierdzone

wskazania terapeutyczne to epizody depresyjne o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz krótkotrwałe leczenie objawów w łagodnych zaburzeniach depresyjnych.

Dziennie dawki wahają się od 500 do 1800 mg i dają efekt terapeutyczny w ciągu 4–6 tygodni.

Od tego czasu przeprowadzono niewiele badań klinicznych nad wpływem dziurawca na ośrodkowy układ nerwowy. Zgodnie z raportem EMA suche ekstrakty *H. perforatum* wykazały wyższość nad placebo i równoważność w porównaniu ze standardowymi lekami w łagodnej do umiarkowanej ciężkiej depresji w kilku kontrolowanych badaniach klinicznych. W obszernej metaanalizie [2], opublikowanej w 2017 r., uwzględniono 27 badań klinicznych (razem 3808 pacjentów, z Niemiec, Danii, USA, Brazylii i Chin) mających na celu określenie wpływu dziurawca na stany depresyjne w porównaniu z klasycznymi lekami – selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs). Podawane preparaty były standaryzowane średnio na 0,3% hiperycyny i 2–5% hiperforyny. Rezultaty działania oceniano na podstawie skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D). Pacjenci zakwalifikowani do badań wykazywali zróżnicowany poziom HAM-D, część dotyczyła pacjentów HAM-D > 17 (depresja umiarkowana do ciężkiej). W wyniku terapii w wielu badaniach zaobserwowano zmniejszenie poziomu HAM-D. Wyniki metaanalizy okazały się bardzo zachęcające, ponieważ wskaźniki odpowiedzi i remisji były porównywalne z terapią lekami SSRI, podczas gdy wskaźnik rezygnacji był znacznie lepszy w leczeniu dziurawca. Działania niepożądane występowały również rzadziej w przypadku dziurawca zwyczajnego, w porównaniu do standardowych leków przeciwdepresyjnych.

Ziele dziurawca okazało się zatem być realną alternatywą dla leków antydepresyjnych z grupy SSRI w terapii łagodnej i umiarkowanej depresji, biorąc pod uwagę podobną skuteczność, mniej skutków ubocznych i mniejsze ryzy-

ko przerwania/wycofania się pacjenta z terapii. Jednak żadne z rozważanych badań klinicznych nie trwało dłużej niż 12 tygodni, co uniemożliwia określenie długoterminowej skuteczności i korzyści dla pacjentów z ciężką depresją lub pacjentów z myślami samobójczymi. Problemem w ocenie wyników badań klinicznych są również różnice w składzie i proporcji składników między różnymi markami i partiami oraz brak regulacji dotyczących stosowania dziurawca i konsensus co do odpowiedniego dawkowania.

Jednym z ograniczeń metaanaliz jest brak danych dotyczących zastosowania preparatów z dziurawca u młodzieży z depresją. Obecnie szerzy się ona w ogromnym tempie wśród nastolatków [11].

Depresja jest chorobą przewlekłą wymagającą długotrwałego leczenia farmakologicznego oraz ponoszenia wysokich kosztów leczenia. Dlatego ważne jest również zbadanie opłacalności stosowania ekstraktu z dziurawca zwyczajnego w porównaniu z lekami SSRI.

■ Przeciwwskazania

Możliwe zagrożenia związane z doustnym podaniem preparatów *H. perforatum* są związane z występowaniem interakcji farmakokinetycznych, wywołanych głównie przez hiperforynę. Działanie to jest zależne od dawki i czasu, dlatego stosowanie doustne dla preparatów kwalifikowanych jako „tradycyjny produkt leczniczy” jest ograniczone do 2 tygodni [10].

Preparaty z ekstraktami z dziurawca mogą zmniejszać efekt działania niektórych leków, np. przeciwvirusowych (anty-HIV), przeciwgrzybiczych, immunosupresyjnych (cyklosporyna, sirolimus, ewerolimus) i cytostatyków.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania wszystkich substancji leczniczych, na których metabolizm wpływają izoenzymy rodziny cytochromu P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, ponieważ możliwe jest zmniejszenie stężenia w osoczu.

Suchy ekstrakt z dziurawca może przyczyniać się do działania serotoninergicznego w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. sertralina, paroksetyna, nefazodon), buspiron lub tryptany [10,12].

Do niepożądanych efektów należy również ryzyko poparzeń słonecznych podczas kuracji, dlatego należy unikać ekspozycji na światło słoneczne i stosować filtry UV.

Inne efekty, takie jak zawroty głowy, biegunka i niepokój, również były zgłaszane po zastosowaniu preparatów ziołowych.

Ze względu na brak badań, preparatów z dziurawca nie można stosować podczas ciąży i karmienia piersią, a także u osób poniżej 18 lat.

Pomimo efektów niepożądanych *Hyperici herbae*, ich nasilenie było wyraźnie mniejsze w porównaniu do syntetycznych antydepresantów, dlatego też: EMA zaleca stosowanie preparatów ziołowych z dziurawca według wskazań i dawkowania podanych w monografii *EU herbal monograph on Hypericum perforatum L., Herba (Well-Established and Traditional Use* [10], przygotowanych zgodnie z wytycznymi Farmakopei Europejskiej dla suchego ekstraktu [6].

■ Inne potencjalne zastosowania dziurawca

Ekstrakty z ziela *H. perforatum* były badane także w odniesieniu do innych schorzeń. Badania przedkliniczne potwierdziły ich potencjalne zastosowania w łagodzeniu objawów choroby afektywnej sezonowej, różnego rodzaju zaburzeń somatycznych, zmęczenia, zespołu niespokojnych nóg, zespołu napięcia przedmiesiączkowego oraz objawów menopauzy [10].

Badania wskazują także na możliwe zastosowanie dziurawca w terapii bólu [13]. Jednak ze względu na to, że często te badania przeprowadzono na małej grupie pacjentów, wymagają one potwierdzenia.

Podsumowanie

Ziele dziurawca używane jest jako środek ziołowy na depresję od wielu lat, zwłaszcza w Niemczech i w innych krajach europejskich, choć jego skuteczność nadal budzi wiele kontrowersji.

Jednak metaanalizy badań klinicznych opublikowane w ostatnich latach potwierdziły, że ziele dziurawca może stanowić skuteczną terapię w stanach łagodnej i umiarkowanej depresji. Ekstrakt z *H. perforatum* wykazuje porównywalną efektywność do standardowych leków antydepresyjnych (SSRI), podczas gdy odsetek efektów niepożądanych i rezygnacji z terapii jest znacznie niższy niż w przypadku tradycyjnych SSRI. Ekstrakt z dziurawca zwyczajnego może być preferowanym wyborem w terapii łagodnych i umiarkowanych stanów depresyjnych. © P

Nadesłano: 03-10-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

1. World Health O. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates> (dostęp 01.10.2022).
2. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:211-21.
3. Hatcher S, Arroll B. Newer antidepressants for the treatment of depression in adults. *BMJ.* 2012;344:d8300.
4. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001;3(1):22-27.
5. EMEA. Assessment report on Hypericum perforatum L., herba. 2nd Draft – Revision 1. In: Products ECoHM, editor. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/assessment-report-hypericum-perforatum-l-herba_en.pdf (dostęp 01.10.2022).
6. European Pharmacopeia (01/2017:1874). St. John's wort dry extract, quantified. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
7. European Pharmacopeia 07/2015:0765. Herbal Drug Extracts. Strasbourg: Council of Europe; 2015.
8. Shelton RC. St John's wort (Hypericum perforatum) in major depression. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 5:23-7.
9. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (Hypericum perforatum L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(5):583-600.
10. EMEA. European Union herbal monograph on Hypericum perforatum L., Herba (Well-Established and Traditional Use). In: Products ECoHM, editor. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-opinion/second-draft-european-union-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use-revision-1_en.pdf.
11. Sohn E. Tackling the mental-health crisis in young people. *Nature.* 2022;608 (7924):S39-S41.
12. Nicolussi S, Drewe J, Butterweck V, et al. Clinical relevance of St. John's wort drug interactions revisited. *Br J Pharmacol.* 2020;177(6):1212-26.
13. Galeotti N. Hypericum perforatum (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *J Ethnopharmacol.* 2017;200:136-46.