

Maria Gałuszko, Wiesław Jerzy Cubała

Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych Akademii Medycznej w Gdańsku

Rola dziurawca w leczeniu depresji

St. John's wort in depression therapy

Abstract

St. John's wort over-the-counter pharmaceuticals are widely used as a complementary therapy in a wide variety of disorders. St. John's wort is usually applied with no physicians consultation. St. John's wort is usually perceived by the patients as safe and natural. Its efficacy remains unclear. However, St. John's wort causes a number of drug interactions that may alter the state of the art pharmacotherapy in significant way causing a series of adverse reactions. Thus each physician should be aware of its possible mechanisms of action.

key words: *Hypericum perforatum, St. John's wort, depression, drug interactions*

Wstęp

Obecnie obserwuje się coraz większe zainteresowanie medycyną niekonwencjonalną. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za medycynę niekonwencjonalną uznaje metody, które pozostają poza oficjalnym sektorem nauki i opieki zdrowotnej. Z tego względu należy pamiętać, że techniki te można stosować tylko jako dodatek do leczenia stosowanego według zasad sztuki medycznej, a nie powinny być „terapią z wyboru”. Wiadomo także, że niektóre metody leczenia z zakresu medycyny niekonwencjonalnej wymagają przeszkolenia zawodowego i wysokiego poziomu umiejętności (np. akupunktura, homeopatia), inne natomiast można stosować po odbyciu odpowiedniego treningu (np. masaż, shiat-su). Wśród metod zaliczanych do medycyny komplementarnej szczególnie miejsce zajmuje ziołolecznictwo (fitoterapia). Rola leków ziołowych we współczesnej medycynie wciąż wzrasta, między innymi z powodu poszukiwania środków, które dają niewielkie objawy uboczne i są tanie. Często sami pacjenci proszą lekarza o środki naturalne lub zażywają je samodzielnie, uważając za bezpieczniejsze. Dostępność preparatów ziołowych jest praktycznie nieograniczona. Sprzedawane są nie tylko w aptekach, ale i w zwykłych sklepach zielarskich, co powoduje brak kontroli nad ich

stosowaniem. Może to powodować pewne niebezpieczeństwo, ponieważ preparaty ziołowe charakteryzują się działaniami ubocznymi oraz wchodzą w interakcje z innymi lekami.

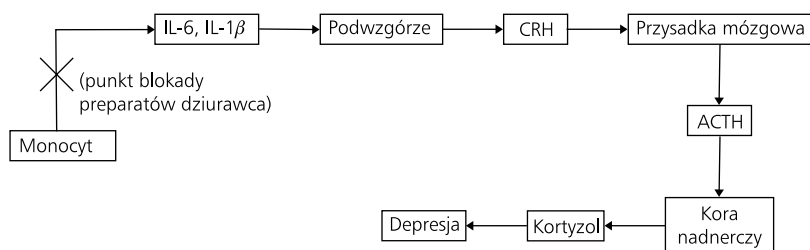
Ziołolecznictwo znano już w starożytności (Egipt, Grecja). Od tego czasu wiedzę o ziołach wciąż wzbogacano i rozszerzano na cały świat. Kiedy zaczęto ekstrahować z ziół substancje aktywne, a następnie syntetyzować je chemicznie, ziołolecznictwo straciło swoją pozycję w medycynie. Według WHO leki ziołowe mogą wypełnić potrzeby niezaspokojone przez współczesny system opieki zdrowotnej [1].

Od wielu lat znane są różne zioła i ich kompozycje działające na ośrodkowy układ nerwowy: nasenne lub uspokajające. Dotychczas wymieniano niewiele ziół o działaniu przeciwdepresyjnym. Dlatego zainteresowanie psychiatrów i lekarzy ogólnych dziurawcem jako potencjalnym środkiem przeciwdepresyjnym szczególnie zasługuje na uwagę.

Dziurawiec zwyczajny

Dziurawiec zwyczajny (ziele świętojańskie, łac. *Hypericum perforatum*, ang. *St. John's Wort*) jest rośliną wieloletnią, zieloną, rozpowszechnioną w wielu rejonach świata. Od wieków jest stosowany w leczeniu ran i owrzodzeń, w zaburzeniach przemiany materii, jako środek działający przeciwzapalnie, diuretycznie. Szczególnie istotne jest jego zastosowanie w leczeniu bólu oraz działanie uspokajające i poprawiające nastrój [2]. Ma różne zastosowania w zależności od postaci stosowanego środka:

Adres do korespondencji: lek. Maria Gałuszko
Klinika Chorób Psychicznych i Zaburzeń Nerwicowych
Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7 bud. 25, 80–952 Gdańsk
tel. (058) 349 26 50



Rycina 1. Proponowany mechanizm działania preparatów dziurawca, podkreślający immunologiczną koncepcję powstawania zaburzeń depresyjnych [2]; IL (*interleukin*) — interleukina, CRH (*corticotropin-releasing hormone*) — kortykoliberyna, ACTH (*adrenocorticotropin hormone*) — hormon adrenokortykotropowy

Figure 1. Proposed mechanism of action of *St. John's wort* extract as related to the immunological hypothesis of depression [2]

- wyciągi wodne (zawierają głównie glikozydy flawonoidowe, garbniki i fenolokwasy) działają ściągająco, rozkurczająco i są stosowane głównie w dolegliwościach układu pokarmowego;
- wyciągi alkoholowe (zawierają głównie hyperycynę, pseudohyperycynę, hyperforynę, ksantony, flawonoidy i procyanamidy) — charakteryzują się działaniem przeciwdepresyjnym [3].

Mechanizm działania

Nie poznano dokładnie mechanizmu przeciwdepresyjnego działania dziurawca. Ponadto ostatecznie nie są znane jego aktywne składniki. Początkowo efekt przeciwdepresyjny przypisywano hyperycynie, ale wyniki nowszych badań poddały to w wątpliwość, podkreślając większe znaczenie hyperforyny. Dodatkową trudność w badaniu substancji aktywnych dziurawca stanowi fakt, że ich stężenie w roślinie jest różne w zależności od cyklu wzrostu (np. stężenie hyperforyny jest wyższe pod koniec okresu kwitnienia) [4]. Badania nad hyperycyną umożliwiły przedstawienie prawdopodobnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego dziurawca. Jedną z hipotez zakłada, że hyperycyna hamuje monocytarną produkcję interleukin: IL-6 i IL-1 β , co powoduje zmniejszenie wydzielania kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) przez podwzgórze. To z kolei prowadzi do zmniejszonej produkcji kortykotropiny przez przysadkę i mniejszego wydzielania kortyzolu przez nadnercza, zmniejszając jego udział w powstawaniu depresji. Odpowiada to postulowanej od około 40 lat immunologicznej hipotezie depresji, według której w wyniku zachwiania równowagi w obrębie układu immunologicznego dochodzi do nadmiernej aktywacji mechanizmów prozapalnych, do których należy między innymi nadmierna produkcja i sekrecja cytokin prozapalnych, jak IL-1, IL-1 β , IL-6 oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*). Pro-

wadzi to dalej do rozwoju depresji. Na podstawie badań eksperymentalnych stwierdzono, że osoby poddane terapii przy użyciu egzogennych cytokin (np. w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C) wykazują objawy depresji. W innych badaniach wykazano, że terapia lekami przeciwdepresyjnymi zmniejsza nasilenie wykładników procesów prozapalnych. W wielu badaniach na modelach zwierzęcych wykazano również, że niektóre cytokiny, jak IL-1, działają aktywująco na wszystkie piętra osi limbiczno-podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Na podstawie powyższych rozważań mechanizm działania niektórych składników preparatów dziurawca, polegający na hamowaniu produkcji interleukin IL-6 i IL-1 β , może powodować stabilizację osi limbiczno-podwzgorzowo-przysadkowo-nadnerczowej i remisję objawów depresji [5]. Mechanizm ten przedstawiono na rycinie 1. Prawdopodobnie hyperycyna jest także słabym inhibitorem wychwytu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, a jej długotrwałe stosowanie może spowodować zmniejszenie gęstości receptorów β (mechanizm β_1 -*down regulation*) oraz wzrost gęstości receptorów 5-HT $_2$ i 5-TH $_{1A}$. Istnieją także doniesienia, że dziurawiec wykazuje powinowactwo do receptorów GABA. Ostatnie prace wskazują, że hyperforyna charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwdepresyjnym niż hyperycyna, ponieważ jest mocniejszym inhibitorem wychwytu serotoniny, noradrenaliny, dopaminy, GABA i glutaminy [6].

Inne składniki dziurawca — flawonoidy — wykazują działanie nieodwracalnych inhibitorów MAO-A, ale ich zawartość w wyciągach jest zbyt mała, aby odgrywały istotną rolę przeciwdepresyjną [2].

Badania kliniczne

Dziurawiec charakteryzuje się szerokim zastosowaniem klinicznym. Ze względu na temat pracy autorzy skupili się na doniesieniach o jego działaniu przeciwdepresyjnym.

Niemieccy badacze dokonali metaanalizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących dziurawca z lat 1983–1994, dostępnych w różnych bazach internetowych. Materiał stanowili pacjenci z rozpoznaniem łagodnej lub umiarkowanej depresji, których leczono w przychodniach internistycznych, psychiatrycznych, gabinetach prywatnych oraz na oddziałach szpitalnych. Narzędziami do oceny depresji oraz kontrolowania efektów leczenia były przeważnie skala depresji Hamiltona lub CGI (*Clinical Global Impression*).

W większości przeprowadzonych badań klinicznych próbowano odpowiedzieć na następujące pytania:

1. Czy wyciągi dziurawca są skuteczniejsze w leczeniu depresji niż placebo?
2. Czy wyciągi dziurawca są tak samo skuteczne jak standardowe leki przeciwdepresyjne?
3. Czy wyciągi dziurawca wykazują mniej działań ubocznych niż inne leki przeciwdepresyjne?

Do analizy skuteczności wyciągu z dziurawca w porównaniu z placebo wykorzystano 13 badań. Dziewięćdziesięciu czterech pacjentów otrzymywało placebo, a 225 przyjmowało wyciąg z dziurawca. Wykazano, że w grupie otrzymującej wyciąg dziurawca uzyskano lepszy efekt terapeutyczny niż w grupie otrzymującej placebo.

Pięć badań przeprowadzono w celu porównania skuteczności działania wyciągu z dziurawca z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (imipramina, amitryptylina). Stu osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów otrzymywało preparaty dziurawca, 159 — leki przeciwdepresyjne. Stwierdzono, że wyciąg z dziurawca był nieznacznie efektywniejszy niż trójcykliczne leki przeciwdepresyjne.

W 6 badaniach porównano częstość i rodzaj efektów ubocznych wyciągu z dziurawca i standardowych leków przeciwdepresyjnych. Dwustu pięćdziesięciu pacjentów przyjmowało wyciąg z dziurawca, 230 stosowało leki przeciwdepresyjne. Z powodu nasilonych objawów ubocznych z badania zrezygnowało 4% osób przyjmujących dziurawiec i 7% pacjentów stosujących leki przeciwdepresyjne.

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy stwierdzili, że wnioski dotyczące skuteczności przeciwdepresyjnej wyciągu z dziurawca oraz jego niewielkiej toksyczności są niejednoznaczne, ponieważ:

- grupa pacjentów zakwalifikowana do badań nie była jednorodna pod względem diagnostycznym (rozpoznanie depresji nie zawsze było potwierdzone badaniem psychiatrycznym, objawy kliniczne nie zawsze korelowały z wynikiem skali Hamiltona);
- stosowane preparaty dziurawca nie zawierały jednakowych ilości substancji aktywnych (hypericy-

na, hyperforyna), wobec czego pacjenci mogli otrzymywać różne ich dawki w preparacie;

- czas trwania badania nie przekraczał z reguły 4–6 tygodni [7].

Z kolei inni badacze wykazali skuteczność przeciwdepresyjną dziurawca w porównaniu z placebo [8, 9]. Zwrócili natomiast uwagę na fakt, że w większości prowadzonych w Europie badań porównujących działanie dziurawca z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi uzyskane wyniki nie są przekonujące, ponieważ dawki tych ostatnich były mniejsze niż zalecane w przypadku leczenia depresji (np. imipramina 75 mg), a okres leczenia był zbyt krótki (nie przekraczał 4–6 tygodni). W kilku ośrodkach badawczych porównywano działanie dziurawca z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) (sertralina 75 mg, fluoksetyna 20 mg) w leczeniu lekkiej i umiarkowanej depresji. Po 6 tygodniach leczenia wyniki dotyczące skuteczności przeciwdepresyjnej były porównywalne w grupie otrzymującej dziurawiec i w grupie stosującej SSRI, natomiast znacznie się różniły w zakresie objawów niepożądanych. W grupie stosującej dziurawiec stwierdzono mniej objawów niepożądanych, poza tym nie powodował on zaburzeń seksualnych podczas terapii [10, 11].

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zmęczenie, suchość w ustach, zawroty głowy, wysypkę skórą, nadwrażliwość na światło. Opisano kilka przypadków wystąpienia manii i hipomanii [12].

Badano także interakcje dziurawca z innymi lekami. Stwierdzono, że indukuje on składnik kompleksu cytochromu P450 (3A4), co powoduje, że leki, które są metabolizowane tą drogą w połączeniu z ekstraktem z dziurawca, będą mniej skuteczne [13, 14].

W badaniach oceniających skuteczność wyciągów dziurawca w leczeniu ciężkiej depresji w porównaniu ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi nie zaobserwowano efektu terapeutycznego dziurawca [15].

Uwagi praktyczne

Na podstawie powyższych badań można stwierdzić, że preparaty dziurawca mogą być ewentualnie stosowane w przypadku depresji o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Preparaty z dziurawca można także zastosować u pacjentów szczególnie nastawionych na naturalne metody leczenia. Można go polecić osobom, u których występują przeciwwskazania do stosowania standardowych leków przeciwdepresyjnych (np. jaskra, choroby serca, przerost prostaty, cukrzyca) lub u których występują nasilone objawy uboczne związane z stosowaniem standardowych leków przeciw-

depresyjnych. W żadnym wypadku nie można stosować preparatów dziurawca w leczeniu depresji ciężkiej. Wyniki ostatnich badań wykluczają stanowczo stosowanie preparatów dziurawca w leczeniu ciężkiej depresji, jak również podają w wątpliwość jego skuteczność w leczeniu umiarkowanych zaburzeń depresyjnych [16].

Zalecając dziurawiec w leczeniu, należy zawsze pamiętać o jego ewentualnych interakcjach z innymi lekami i stosować go szczególnie ostrożnie u pacjentów stosujących immunosupresję, u osób przyjmujących teofilinę, digoksynę, indynawir, steroidy, antykoagulanty, doustne leki antykoncepcyjne i inne, ponie-

waż preparaty dziurawca obniżają stężenie tych leków w surowicy.

Kobiety w ciąży oraz karmiące piersią nie powinny stosować dziurawca. Ponadto nie należy go stosować ze standardowymi lekami przeciwdepresyjnymi (ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, hipomanii lub manii).

Dziurawiec, podobnie jak syntetyczne leki przeciwdepresyjne, należy przyjmować przez 2–4 tygodnie, ponieważ wtedy wykazuje działanie przeciwdepresyjne. W Polsce dostępne są różne preparaty dziurawca: nalewki, herbaty, tabletki, a dawkowanie zależy od postaci preparatu.

Streszczenie

Preparaty dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum) są stosowane w terapii depresji za pomocą metod medycyny niekonwencjonalnej. Preparaty te, sprzedawane jako parafarmaceutyki, są chętnie przyjmowane i często pozostają poza kontrolą lekarza, a pacjenci uważają je za bezpieczne i naturalne. Mimo że ich skuteczność wciąż podlega dyskusji, wchodzi one w liczne interakcje lekowe, powodując wiele działań niepożądanych w stosowanym leczeniu. Podczas modyfikacji terapii lekarz nie podejrzewa, że pacjent stosuje parafarmaceutyki.

słowa kluczowe: dziurawiec zwyczajny, *Hypericum perforatum*, depresja, interakcje lekowe

PIŚMIENICTWO

- Trevelyan J., Booth B. Medycyna niekonwencjonalna. PZWL, Warszawa 1998; 1–18, 147–162.
- Nierenberg A. St. John's Wort as an antidepressant. W: Mischoon D., Rosenbaum J.F. (red.). Natural medication for psychiatric disorders: considering the alternatives. LWW 2002.
- Nartowska J. Dziurawiec — czyli życie bez smutku. Żyjmy dłużej 2000; 10.
- Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? CNS Drugs 2003; 17 (8): 539–562.
- Dubas-Ślomp H., Marmurowska-Michałkowska H., Szuster-Cieślińska A., Kamińska T., Kandefer-Szerszeń M. Rola cytokin w depresji. Psychiatria Polska 2003; 37: 787–798.
- Koszevska I. Zastosowanie preparatów dziurawca w leczeniu depresji. Psychiatria Polska 2001; 35: 199–210.
- Linde K., Ramirez G., Murlow C.D., Palus A., Weidenhammer W., Melchart D. St John's wort for depression-an overview and metaanalysis of randomised clinical trials. BMJ 1996; 313: 253–258.
- Hansgen K.D., Vesper J., Ploch M. Multi-center double-blind study examining the antidepressant effectiveness of the Hypericum extract LI 160. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1994; 7 (supl. 1): 15–18.
- Witte B., Harrer G., Kaptan T., Podzuweit H., Schmidt U. Behandlung depressiver Verstimmungen mit einem hochkonzentrierten Hypericumpräparat. Eine multizentrische plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Fortschr. Med. 1995; 113: 46–54.
- Brenner R., Azbel V., Madhusoodanan S., Pawłowska M. Comparison of an extract of hypericum (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. Clin. Ther. 2000; 22: 411–419.
- Schrader E. Equivalence of St John's Wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15: 61–68.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355: 134–138.
- Sommer H., Harrer G. Placebo-controlled double-blind study examining the effectiveness of an Hypericum preparation in 105 mildly depressed patients. J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 1994; 7 (supl. 1): 9–11.
- Izzo A.A. Drug interactions with St. John's Wort (Hypericum perforatum): a review of the clinical evidence. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2004; 42: 139–148.
- Markovitz J.S., Donovan J.L., De Vane C.L., Taylor R.M., Wang J.S., Chavin K.D. Effects of St John's Wort on drug Metabolism by Induction of Cytochrome P450 3A4 Enzyme. JAMA 2003; 290: 1500–1504.
- Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A. i wsp. Effectiveness of St John's Wort in major depression: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 285: 1978–1986.
- Gelenberg A.J., Shelton R.C., Crits-Christoph P. i wsp. The effectiveness of St. John's Wort in Major Depressive Disorder: A naturalistic Phase 2 Follow-Up in Which nonresponders Were Provided Alternate Medication. J. Clin. Psychiatry 2004; 65: 1114–1119.