

*Iwona Koszewska*

## **Dziurawiec zwyczajny w leczeniu depresji**

*St. John's wort in the treatment of depression*

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### **Streszczenie**

W pracy przedstawione zostały dane na temat preparatu dziurawca pospolitego stosowanego w leczeniu depresji – mechanizmy działania, wskazania i badania nad skutecznością, przeciwwskazania, działania niepożądane, interakcje. Coraz częściej donosi się o braku podstaw do uznania dziurawca jako skutecznego w leczeniu depresji, nawet o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. Przestrzega się przed stosowaniem dziurawca w depresjach ciężkich z powodu ryzyka jakie niesie za sobą nieodpowiednie leczenie. Coraz więcej danych pojawia się na temat niebezpieczeństwa interakcji dziurawca z lekami.

### **Summary**

Author reviews the data concerning the use of drugs, based on St. John's wort in depression. The mechanisms of action, rearearch based evidences for its effectiveness, indications and contraindications to its use, side effects and and the interactions – are presented in the paper. There is a growing number of papers, suggesting a lack of scientific base to regard St. John's wort as an effective antidepressant (questioning even its use in minor or moderate depression). Author warns against its use in major depression, taking into account the risk of improper treatment. There are also more and more data concerning the risk of interaction between St. John's wort and other drugs.

### **Wstęp**

Dziurawiec zwyczajny (łac. *Hypericum perforatum* L, ziele świętojańskie, ang. St. John's wort) od wieków stosowany był w leczeniu ran i owrzodzeń, w zaburzeniach przemiany materii, wykorzystywano też jego właściwości przeciwwzapalne, diuretyczne, przeciwbólowe oraz działanie uspokajające i poprawiające nastrój. O pierwotnym jego przeznaczeniu świadczy nazwa pochodząca z języka greckiego. W starożytnej Grecji stawiano w domach gałązki dziurawca nad obrazkami, czy posążkami, aby odpędzić złe duchy, wierząc w mistyczną siłę tej rośliny (hyper – nad, eikon – ikona). Popularną nazwę – ziele Świętego Jana – zyskał z powodu kwitnienia w dniu Świętego Jana, tj. 24 czerwca.

Dziurawiec zwyczajny należy do rodziny dziurawcowatych. Rośnie w widnych lasach i na suchych łąkach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, a także w Azji. Wielokwiatowe żółte kwiatostany rozwijają się w środku lata, są

zbierane w okresie pełnego kwitnienia podczas słonecznej pogody. Suchy wyciąg z dziurawca (postać dostępna w handlu) to środek farmakologiczny uzyskany z nadziemnych części rośliny za pomocą ekstrakcji 60–80% alkoholem. Wyciąg ten składa się z wielu składników, są to: hiperycyna i pseudohiperycyna, hiperforyna, flawonoidy: kwercetyna, kwercytryna, rutyna, hiperozyd, kempferol oraz inne składniki, które stanowią większość surowca (olejki eteryczne, garbniki katechinowe). Występujące w roślinie substancje czynne znajdują się w stanie równowagi fizjologicznej z innymi substancjami, dzięki czemu środek ten jest lepiej przyswajany przez organizm. Substancje czynne występują kompleksowo, uzupełniają się, wzmacniają swoje działanie.

W ostatnich dwudziestu latach zainteresowanie dziurawcem wiąże się przede wszystkim z jego działaniem przeciwdepresyjnym. Choć w żadnym innym kraju (poza Niemcami) nie został zaaprobowany przez komisje dopuszczające leki do sprzedaży za lek przeciwdepresyjny w sensie ścisłym, stał się dla wielu osób alternatywną metodą leczenia, jako środek bezpieczny, „naturalny”, w odróżnieniu od leków syntetycznych. W Polsce wyciągi z dziurawca są dostępne w aptekach bez recepty.

Jak wynika z badań amerykańskich, po zioła sięgają głównie te osoby, które sądzą, że ziołolecznictwo jest metodą bardziej uniwersalną, która wywiera wpływ zarówno na umysł i duszę. Jednak znaczna część badanych przyznaje, że stosuje zioła obok metod konwencjonalnych i jedynie 4% polega wyłącznie na metodach alternatywnych.

Coraz więcej danych świadczy o tym, że wyciąg z dziurawca nie jest środkiem zupełnie bezpiecznym. Stosowany z innymi lekami może wchodzić w interakcje, przyczyniać się do obniżenia działania terapeutycznego tych leków, a nawet wywołać groźne powikłania.

Z tego powodu znajomość interakcji dziurawca jest szczególnie ważna.

## **Wskazania**

Powszechna stała się opinia, że ziele dziurawca znajduje zastosowanie w leczeniu lekkich bądź umiarkowanych epizodów depresyjnych. Nie wykazano skuteczności dziurawca w leczeniu depresji o ciężkim nasileniu i z tego powodu, do czasu ewentualnie innych dowodów, niektórzy badacze przestrzegają przed stosowaniem tego środka ze względu na ryzyko niebezpieczeństw jakie niesie ze sobą niewłaściwe leczenie depresji głębokiej (Shelton i wsp. 2001, Davidson i wsp. 2002).

Badania nad skutecznością przeciwdepresyjnego działania preparatów dziurawca trwają od ponad 20 lat. Pierwszego ważnego podsumowania tych badań dokonał Linde i wsp. 1996), który opublikowali w *British Medical Journal* systematyczny przegląd i metaanalizę randomizowanych badań klinicznych skuteczności wyciągu z dziurawca. Analiza obejmowała 23 prace, w tym 20 badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u 1757 osób, leczonych głównie

z powodu lekkiej lub umiarkowanej depresji. Stosowane dawki dziurawca mieściły się w przedziale 300–1000 mg/dobę (co odpowiada 0,4–2,7 mg hiperycyny), podawane przez od 2–12 tygodni. U 1008 osób stosowano losowo placebo, u 749 – inny lek przeciwdepresyjny (imipraminę, amitryptylinę, maprotylinę, dezypraminę) lub lek anksjolityczny (diazepam, bromazepam). Na podstawie zsumowanych wyników wpływ przeciwdepresyjny (odsetek osób reagujących wg kryterium redukcji  $\geq 50\%$  punktów w Skali Depresji Hamiltona) pojawił się u 56% otrzymujących preparaty dziurawca oraz u 26% biorących placebo oraz u 50% otrzymujących dziurawiec i 52% lek przeciwdepresyjny. Autorzy metaanalizy konkludują, że wyniki świadczą o przewadze wyciągu z dziurawca nad placebo, ale ze względu na zbyt małe dawki leków przeciwdepresyjnych nie można uznać, że skuteczność działania dziurawca jest zbliżona w skuteczności do leku przeciwdepresyjnego.

Rok później Volz (1997) w przeglądzie badań kontrolowanych również wnosi, że potrzebne są dalsze prace, gdyż dawki porównywanych leków przeciwdepresyjnych były zbyt małe oraz, że chorych z ciężką depresją wykluczano z oceny.

Następne podsumowanie wyników badań przeprowadzili Stevinson i Ernst (1999), oceniając 6 nowych prac randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opublikowano od czasu metaanalizy Linde'go i wsp. Autorzy potwierdzili przewagę działania przeciwdepresyjnego dziurawca nad placebo w leczeniu łagodnej i umiarkowanej depresji, jednak stwierdzili, że choć badania są bardziej poprawne metodologicznie, to jednak nadal na ich podstawie nie można wyciągnąć wiążących wniosków dotyczących działania wyciągu z dziurawca w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi.

Z pracy Philippa i wsp. (1999) wynika, że w grupie 263 chorych z umiarkowaną depresją, leczonych w sposób losowo dobrany imipraminą lub wyciągiem z dziurawca, dziurawiec wykazuje przewagę nad placebo oraz podobną skuteczność jak imipramina (w dawce 100 mg/d) (redukcja punktów w HAMD odpowiednio 15,4; 12,1 – placebo oraz 14,2 przy imipraminie). Zbliżone wyniki uzyskano w Skali Lęku Hamiltona, CGI oraz Skali Samooceny Zunga.

W pracy Holsboera i Vanoniego (1999) uwzględniono zależność skuteczności zieleń świętojańskiego od wieku osób leczonych, stwierdzono, że po 65 rż. poprawa następuje wolniej (były to badania otwarte).

Ostatnio przeprowadzona systematyczna analiza (za Di Carlo i wsp. 2001) uwzględnia 27 badań randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, z placebo i lekiem przeciwdepresyjnym, obejmujących 2291 osób z depresją, leczonych głównie przez 4–6 tygodni. Oceny dokonywano przy pomocy walidowanych skal mierzących objawy depresji, głównie Skali Depresji Hamiltona. Zebrane dane sugerują, że zieleń Świętego Jana jest lepsze niż placebo a podobne w swej skuteczności do leków trójpierścieniowych w przypadku depresji o nasileniu lekkim i umiarkowanym.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy Kasper i Dienel (2002) wywnioskowali, że profil kliniczny dziurawca jest zbliżony do leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów selektywnego wychwyty serotoniny.

Przeprowadzone dotychczas badania nie uprawniają jednak do stwierdzenia, że wyciąg z dziurawca wykazuje działanie przeciwdepresyjne w pełni porównywalne do leków przeciwdepresyjnych. W badaniach uwzględniano wyłącznie chorych z lekką lub umiarkowaną depresją różnego typu (grupy niehomogenne), krótkimi okresami stosowania dziurawca (6–8 tyg.), małymi dawkami leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza trójpierścieniowych (75–100 mg/d) w grupach porównywanych, stosowaniem różnych preparatów i dawek dziurawca (od 350 do 900 mg/d), a co za tym idzie, różnych stężeń hiperforiny (od 0,6 do 6%). Z wyżej wymienionych powodów metaanalizy nie mogą być miarodajne.

Biorąc pod uwagę opisane braki metodologiczne, Shelton i wsp. (2001) zaprojektowali badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, z placebo. Badanie objęło 200 osób z 11 ośrodków akademickich w USA, leczonych ambulatoryjnie z powodu depresji (wg DSM IV) o nasileniu co najmniej 20 pkt. w Skali depresji Hamiltona. Wprowadzone kryteria włączające i wyłączające pozwoliły na zebranie grupy homogennej. Ziele dziurawca w dawce 900–1200 mg/d otrzymywało 98 osób, placebo – 102 osoby. Wskaźnik poprawy (redukcja 50% pkt. w Skali Hamiltona) nie różnił się w obu grupach i wynosił odpowiednio 26,5% oraz 18,6%. Wskaźniki remisji wynosiły 14,3% oraz 4,9%. Okazało się, że w grupie osób, które ukończyły badanie 8-tygodniowe wskaźniki remisji nie różniły się w porównywanych grupach. Częstość i przyczyny przerwania badania nie różniły się w badanych grupach. Autorzy wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy placebo i dziurawcem oraz uważają, że wyniki dotychczasowych badań innych autorów nie upoważniają do stwierdzenia, że takie różnice istnieją.

Na uwagę zasługują także badania przeprowadzone w USA przez Grupę Badawczą Nad Zastosowaniem Dziurawca w Depresji (Davidson i wsp. 2002) u 340 osób z dużą depresją, starannie dobranych pod względem rozpoznania (wg DSM-IV), leczonych 8 tygodni i dłużej dziurawcem w dawce 900–15000 mg/d, sertralina (50–100 mg/d) oraz placebo. Stwierdzono brak istotnych różnic, jak również brak tendencji różnicujących grupy. We wnioskach autorzy podnoszą, że brak jakichkolwiek tendencji różnicujących badane grupy jest godny uwagi.

## Mechanizmy działania

Do tej pory nie do końca wiadomo, czy działanie przeciwdepresyjne wywiera jeden czynnik chemiczny, kilka niezależnych czy zespół substancji czynnych razem. Na podstawie licznych badań ustalono, że wyciąg z dziurawca hamuje wychwyty zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, podobnie jak leki przeciwdepresyjne, choć z siłą mniejszą niż leki trójpierścieniowe.

Ostatnie badania świadczą, że jedynie hiperforyna ma właściwości hamujące wychwyty zwrotny serotoniny, noradrenaliny, dopaminy z siłą zbliżoną do leków trójpierścieniowych, a także także właściwości hamujące wychwyty L-glutaminianów oraz GABA. Hiperycyna i kempferol nie mają takich właściwości (Greeson i wsp. 2001).

Początkowo sądzono, że hiperycyna, kwercetyna i kwercytryna hamują aktywność MAO-A. Następne prace nie potwierdziły w pełni tej opinii, bowiem okazało się, że potrzeba 100-krotnie większych stężeń, aby można było zahamować aktywność tego enzymu.

Eksperymentalnie stwierdzono, że długotrwałe podawanie preparatów dziurawca powoduje zjawisko  $\beta_1$  down regulacji w korze czołowej oraz upregulacji receptora postsynaptycznego 5HT<sub>1a</sub> (podobnie jak pod wpływem leków przeciwdepresyjnych i elektrowstrząsów), a także 5HT<sub>2</sub>. Wyciągi dziurawca wykazują umiarkowane powinowactwo do receptora sigma, GABA, NMDA oraz hamujący wpływ na uwalnianie cytokin (interleukiny-6). Wydaje się, że każde z tych działań z osobna jest jednak za słabe, aby wytłumaczyć działanie przeciwdepresyjne (Nathan 1999). Szybkość działania przeciwdepresyjnego dziurawca ocenili Harer i wsp. (1994). Autorzy stwierdzili, że w dwóch pierwszych tygodniach leczenia poprawa jest wyraźniejsza przy stosowaniu maprotyliny, natomiast w okresie dalszych dwóch tygodni zbliżona (odsetek reagujących na dziurawiec wynosiła 61% leczonych, maprotyliną – 67%).

## Dawkowanie

Dziurawiec jest stosowany doustnie. Tabletki po 300 mg zalecane są 3 razy dziennie. Standaryzowana dawka hiperycyny w ekstrakcie wynosi 0,3%. Spodziewany efekt działania powinien się pojawić po 10–14 dniach.

## Działania niepożądane

Wszystkie badania zgodnie sugerują, że wyciągi z dziurawca są dobrze tolerowane. Woelk i wsp. (1994) badali 3 250 osób, które przez 4 tygodnie otrzymywały 900 mg/d wyciągu z dziurawca i stwierdzili, że jedynie u 79 osób (2,4%) wystąpiły objawy niepożądane, odsetek przerwanych kuracji dotyczył zaś 1,5% leczonych. Spontanicznie zgłaszane objawy niepożądane zestawiono w tabeli 1.

Objawy niepożądane były niezbyt nasilone. Przy wyższych dawkach mogą wystąpić objawy podobne do oparzenia słonecznego oraz zapalenie śluzówek, co jest wskazaniem do przerywania kuracji (Yager i wsp. 1999).

Na podstawie analizy piśmiennictwa, informacji od producentów oraz danych z międzynarodowego centrum monitorowania leków WHO oraz państwowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków w Niemczech i Wielkiej Brytanii, Ernst i wsp. (1998) stwierdzili, że dotychczasowe obserwacje wskazują na dobrą tolerancję preparatów dziurawca, a częstość objawów ubocznych jest podobna jak przy stosowaniu placebo. Najczęstsze objawy niepożądane to: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub sedacji. Potencjalnym, poważnym objawem niepożądanym może być nadwrażliwość na światło słoneczne, ale jak się wydaje, objaw ten występuje bardzo rzadko. Dane te

Tabela 1. Objawy niepożądane stwierdzane podczas kuracji wyciągiem z dziurawca

Objaw niepożądany	Częstość (%) n = 3250**	Częstość (%) n = 243***
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,55%	8,5%
Reakcje alergiczne	0,52%	1,5%
Zmęczenie	0,40%	4,6%
Lęk/niepokój	0,26%	–
Zawroty/bóle głowy	0,15%	6,3%
Inne*	0,55%	7,5%

\* wśród innych: suchość w ustach, zaburzenia snu, kołatanie serca, uczucie słabości.

\*\* Woelk i wsp. 1994

\*\*\* Stevinson C., Ernst E. 1999

pochodzą jednak z badań krótkoterminowych, brak nadal informacji o bezpieczeństwie stosowania długoterminowego.

Z czterech ostatnich prac porównujących tolerancję preparatów ziela świętojańskiego z placebo (Stevinson i Ernst 1999) wynika, że działania uboczne stwierdzono u 8,3% otrzymujących dziurawiec i 12,6% placebo oraz u 29,4% podczas stosowania wyciągu z dziurawca i 51,1% otrzymujących trójpierzścieniowe leki przeciwdepresyjne. Różnice częstości objawów niepożądanych w zależności od rodzaju badania tłumaczyć może efekt nocebo (oczekiwanie przez chorego gorszej tolerancji podczas losowo prowadzonych badań z lekiem przeciwdepresyjnym). Podobne wyniki wykazał Linde i wsp. (1996) mianowicie częstość występowania objawów niepożądanych podczas kuracji preparatami dziurawca wynosiła 19,8% vs 52,8% podczas kuracji lekiem przeciwdepresyjnym. We wspomnianej metaanalizie 4% leczonych dziurawcem przerwało kurację, w tym 2 osoby (0,8%) z powodu objawów niepożądanych, podczas gdy u chorych przyjmujących leki przeciwdepresyjne wyniki te wynosiły odpowiednio 7,7% oraz 3% z powodu objawów niepożądanych. W innym badaniu (Holsboer-Trachsler i Vanoni 1999) stwierdzono tolerancję zadowalającą lub „bardzo dobrą” u 89% leczonych (647 chorych z lekką lub umiarkowaną depresją). Objawy uboczne obserwowano u 17%: w tym zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 10% leczonych. Z badań Sheltona i wsp. (2001) wynika, że w grupie osób leczonych dziurawcem częściej występują jedynie bóle głowy niż u przyjmujących placebo (40% vs 26%).

Ostatnio podkreśla się, że ziele dziurawca wykazuje korzystny wpływ na zaburzenia somatyzacyjne (F45), w mechanizmie niezależnym od działania przeciwdepresyjnego, raczej dzięki redukcji lęku (Volz i wsp. 2002).

W piśmiennictwie z ostatnich lat można znaleźć informacje o możliwości wystąpienia hipomanii w toku stosowania preparatów z dziurawca. Są to opisy kazuistyczne (O'Breasail i Argouarch 1998; Schneck 1998, Nierenberg i wsp. 1999, Moses i Mallinger 2000), a dotyczą głównie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Nie można jednak wykluczyć, że była to spontaniczna zmiana fazy depresyjnej w maniakalną.

## Przedawkowanie

Przy przedawkowaniu może wystąpić nadwrażliwość na światło, zwłaszcza u osób z jasną karnacją z takimi objawami jak: wysypka, świąd oraz rumień, które pojawić się mogą w okresie 24 godzin po ekspozycji na światło ultrafioletowe.

## Przeciwwskazania

Dziurawiec powinien być ostrożnie stosowany u osób ze stwierdzoną fotosensytywnością. U kobiet ciężarnych i karmiących ziele dziurawca nie powinno być stosowane z uwagi na brak danych na temat wpływu tego środka na płód oraz noworodka.

## Interakcje

Wiedza na temat właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych kompleksu składników preparatów z dziurawca jest niepełna, brak prac na temat interakcji z innymi lekami. Do wyjątków należy praca Johne i wsp. (1999), w której badano interakcje farmakokinetyczne z digoksyną u 25 ochotników, którym metodą podwójnie ślepej próby podawano digoksynę, a następnie przez 10 dni wyciągi z ziele świętojańskiego. Stwierdzono zmniejszenie AUC (pole pod krzywą) dla digoksyny o 25%,  $C_{max}$  (szczyt koncentracji w surowicy) o 35% oraz zmniejszenie stężenia digoksyny w surowicy krwi o 26%. Autorzy sugerują, że zmniejszenie stężenia digoksyny może wiązać się z indukcją P-glukoproteiny przez składniki preparatu i wiąże się z czasem stosowania. Zwraca się uwagę na niebezpieczeństwo interakcji wyciągów z ziele świętojańskiego z: cyklosporynami, digoksyną, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, teofiliną, warfaryną. W wyniku interakcji może dojść do obniżenia stężenia tych leków we krwi, do zmniejszenia ich efektu terapeutycznego, w następstwie indukcji enzymów cytochromu P450 (zwłaszcza CYP3A4) przez składniki preparatów dziurawca. Nagłe przerwanie stosowania preparatów może spowodować natychmiastowy wzrost poziomu wymienionych leków we krwi i wystąpienie objawów toksycznych (szczególnie przy warfarynie, digoksynie, teofilinie i cyklosporynach) (Johne i wsp. 1999; Greeson i wsp. 2001). Ostatnie informacje z Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (Piscitelli i wsp. 2000) dotyczą niebezpieczeństwa interakcji wyciągów z dziurawca i indinawiru – inhibitora proteazy, stosowanego w leczeniu zakażeniem HIV-1. Badania wykazały istotne obniżenie stężenia indinawiru we krwi, spowodowane indukcją izoenzymów CYP3A4 i w konsekwencji – pojawienie się oporności na indinawir. Ostatnie ostrzeżenia dotyczą także obniżenia skuteczności innych preparatów antyretrowirusowych, również na drodze indukcji izoenzymów przez preparaty dziurawca. Ostrzega się także przed łącznym stosowaniem triptanu (leku przeciwmigrenowego) z uwagi na ryzyko interakcji farmakodynamicznej. Warto też wspomnieć o doniesieniu na

Tabela 2. Interakcje dziurawca z innymi lekami

Lek	Wynik interakcji	Prawdopodobny mechanizm
Cyklosporyny	Obniżenie poziomu cyklosporyny we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Doustne środki antykoncepcyjne (etynyloestradiol/desogestrel)	Obniżenie poziomu cyklosporyny we krwi. Wywołanie krwawienia	Indukcja enzymów wątrobowych
Teofilina	Obniżenie poziomu teofiliny we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Phenprocumon	Obniżenie poziomu phenprocumonu we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Warfaryna	Obniżenie poziomu warfaryny we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Amitryptylina	Obniżenie poziomu amitryptyliny we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Indinawir	Obniżenie poziomu indinawiru we krwi	Indukcja enzymów wątrobowych
Digoksyna	Obniżenie poziomu digoksyny we krwi	Indukcja jelitowych P-dlikoprotein
Nefazodon	Zespół serotoninowy	Synergizm w hamowaniu wychwyty 5-HT
Sertralina	Zespół serotoninowy	Synergizm w hamowaniu wychwyty 5-HT
Paroksetyna	Senność, zaburzenia świadomości	Synergizm w hamowaniu wychwyty 5-HT

temat wystąpienia objawów zespołu serotoninowego u osoby przyjmującej paroksetynę i dziurawiec. Dane kliniczne potwierdzone badaniami na temat interakcji dziurawca z innymi lekami zawiera tabela 2 (za Di Carlo 2002).

## Podsumowanie

Wyciągi z dziurawca są kompleksem wielu czynnych biologicznie substancji, o nie poznanych do końca właściwościach farmakologicznych. Występują one w różnych stężeniach w poszczególnych preparatach; dotyczy to zwłaszcza hiperforyny. Dotychczas wykazano przewagę preparatów dziurawca nad placebo w terapii depresji o lekkim i umiarkowanym nasileniu, jednak wyniki badań, w których porównywano omawiane preparaty z lekami przeciwdepresyjnym, ze względu na ograniczenia metodologiczne, nie uprawniają do rozpatrywania preparatów dziurawca jako leków w pełni porównywalnych z lekami przeciwdepresyjnymi. Brak jest też prac na temat działania omawianego środka w depresjach o głębokim nasileniu, także badań na temat długoterminowego efektu dziurawca.

Zaletą wyciągów z ziela świętojańskiego jest dobra tolerancja, mała częstość objawów niepożądanych (najczęściej są to zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Najpoważniejszym, choć rzadkim objawem jest nadwrażliwość na światło, co jest wskazaniem do przerwania kuracji.



Najnowsze dane wskazują na niebezpieczeństwo interakcji składników preparatów dziurawca z innymi lekami. Dotyczy to m.in. digoksyny, cyklosporyn, teofiliny, warfaryny, indinawiru oraz środków antykoncepcyjnych (zmniejszenie ich działania terapeutycznego). Niebezpieczne też mogą być skutki jednoczesnego stosowania dziurawca i leków przeciwdepresyjnych. Opisano (kazuistyka) wystąpienie zespołów serotoninowych.

Biorąc pod uwagę duże rozpowszechnienie stosowania preparatów ziołowych w społeczeństwie, okoliczności te należy rozważyć przy ordynowaniu leków konwencjonalnych. Lek „naturalny” to nie znaczy lek zupełnie „bezpieczny”.

## Piśmiennictwo

- Davidson J.R.T. (Hypericum Depression Trial Study Group): Effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) in major depressive disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 298, 14, 1807–1814
- Di Carlo J., Borrelli F., Ernst E., Izzo A.A.: St. John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol. Sciences*. 2001, 22, 6, 292–297
- Greeson J.M., Sanford B., Monti D.A.: St. John's wort (*hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacol.* 2001, 153, 402–414
- Harrer G., Hübner W.D., Podzuweit H.: Effectiveness and tolerance of the *Hypericum* extracts LI 160 compared to maprotiline: a multicenter double-blind study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1994, 7, suppl.1, 24–29
- Holsboer Trachsler E., Vanoni C.: [Clinical efficacy and tolerance of the *Hypericum* extract Li 160 in depressive disorders- a drug monitoring study]. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1999, 37, 1475–1480
- Johne A., Brockmüller J., Bauer S., Maurer A., Langheinrich M., Roots I.: Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999, 4, 338–345
- Kasper S., Dienel A.: Cluster analysis of symptoms during antidepressants treatment with *Hypericum* extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacol.* 2002, 164, 301–308
- Koszevska I.: Zastosowanie preparatu dziurawca w leczeniu depresji. *Psychiatr. Pol.* 2001, 35, 2, 199–210
- Linde K., Ramirez G., Mulrow C.D., Pauls A., Weidenhammer W., Melchart D.: St. John's wort for depression – an overview and metaanalysis of randomised clinical trials. *Brit. Med. J.* 1996, 313, 253–258
- Moses E.L., Mallinger A.G.: St. John's wort: three cases of possible mania induction [letter]. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 20, 115–117
- Nathan P.J.: The experimental and clinical pharmacology of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Mol. Psychiatry*. 1999, 4, 33–338
- Nierenberg A.A., Burt T., Mathewa J., Weiss A.P.: Mania associated with St. John's wort. *Biol. Psychiatry* 1999, 46, 1707–1708
- Phillipp M., Kohnen R., Hiller K.O.: *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks. *Brit. Med. J.* 1999, 319, 1534–1538
- Piscitelli S.C., Burstein A.H., Chaitt D., Alfara R.M., Falloon J.: Indinavir concentrations and St. John's wort [letter]. *Lancet* 2000, 355, 547–548

- Shelton R.C., Keller M.B., Gelenberg A., Dunner D.L., Hirschfeld R., Thase M.E., Russel J., Lydiard R.B., Crits-Cristoph P., Gallop R., Todd L., Hellerstein D., Goodnick P., Keitner G., Stahl S.M., Halbreich U.: Effectiveness of St John's Wort in major depression. A randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001, 285, 1978–1986
- Stevinson C., Ernst E. Safety of Hypericum in patients with depression. *CNS Drugs*, 1999, 11, 125–132
- Stevinson C., Ernst E.: Hypericum for depression. An update of the clinical evidence. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 1999, 6, 501–505
- Volz H.P.: Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients—an overview. *Pharmacopsychiatry* 1997, 2, 72–76
- Volz H.P., Murck H., Kasper S., Mooler H.J.: St John's extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacol.* 2002, 164, 301–308

Adres: Dr Iwona Koszewska, II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii,  
· Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 321 32 71