

## Wyciąg z dziurawca w leczeniu depresji – mechanizmy działania przeciwdepresyjnego, działania niepożądane i interakcje

### St. John's Wort extract in the treatment of depression – mechanisms of antidepressant action, adverse effects and drug interactions

Hanna Enderle-Ogrocka, Kamila Olaszewska-Glanowska, Joanna Folwarczna

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### Streszczenie

Depresja jest jednym z najczęściej występujących schorzeń. Podstawowe znaczenie w leczeniu depresji mają syntetyczne leki przeciwdepresyjne, prowadzące do nasilenia przekąźnictwa serotonergicznego i noradrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym. Działanie przeciwdepresyjne wykazuje także wyciąg z zieleń dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.). Wyciąg z dziurawca znajduje zastosowanie w leczeniu depresji o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Obecnie uważa się, że głównym składnikiem odpowiedzialnym za działanie przeciwdepresyjne wyciągu z dziurawca jest hyperforyna, w mniejszym stopniu hyperycyna i flawonoidy. W artykule dokonano przeglądu aktualnych poglądów dotyczących mechanizmów działania przeciwdepresyjnego substancji czynnych występujących w wyciągu z dziurawca, a także przedstawiono dane na temat działań niepożądanych oraz interakcji z innymi lekami wyciągu z dziurawca.

**Słowa kluczowe:** wyciąg z dziurawca, hyperycyna, hyperforyna, mechanizm działania przeciwdepresyjnego, działania niepożądane, interakcje

#### Abstract

Depression belongs to the most frequently occurring diseases. In the treatment of depression, the most important are synthetic antidepressant drugs, leading to the increase in the serotonergic and noradrenergic signaling in the central nervous system. St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract has also antidepressant activity. St. John's Wort extract is used in the treatment of mild and moderate depression. From among the active constituents of St. John's Wort extract, hyperforin is currently considered to be mainly responsible for the antidepressant effect, while hypericin and flavonoids play a minor role. In the present paper, we review current views on mechanisms responsible for the antidepressant activity of St. John's Wort active constituents, and present data on adverse effects and drug interactions of St. John's Wort extract.

**Key words:** St. John's Wort extract, hypericin, hyperforin, mechanism of antidepressant action, adverse effects, drug interactions

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum* L.), zwany również zieleń świętojańskim lub zieleń świętego Jana, jest wieloletnią rośliną zielną należącą do rodziny Dziurawcowatych (*Hypericaceae*) [1, 2]. Surowcem jest zieleń dziurawca zebrane w początkowym okresie kwitnienia [1]. Dziurawiec zawiera liczne związki należące do różnych grup chemicznych, wśród których znajdują się: naftodiantrony (głównie hyperycyna i jej pochodne), pochodne floroglucyny (hyperforyna, adhyperforyna), flawonoidy (głównie kwercetyna i jej glikozydy) i inne [1, 2].

Wyciągi z zieleń dziurawca i ich poszczególne składniki wykazują szereg zróżnicowanych działań. Wśród działań ośrodkowych można wymienić: przeciwdepresyjne, anksjolityczne, neuroprotektoryjne i przeciwbólowe [3-5]. Ponadto składniki dziurawca wykazują m.in. działania: spazmolityczne, moczopędne, ściągające, gojące, przeciwzapalne,

przeciwvirusowe, przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe [2, 6]. W lecznictwie stosuje się wyciągi olejowe, wodne oraz alkoholowo-wodne, w postaci kapsułek, tabletek, herbatek i nalewek [2].

Wyciągi alkoholowo-wodne znalazły zastosowanie przede wszystkim w leczeniu depresji [7].

Depresja jest jednym z najczęściej występujących schorzeń w krajach Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych. Szacuje się, że w ciągu życia depresja występuje u 21% kobiet i 13% mężczyzn [8]. Wyciąg z dziurawca jest jedynym szeroko stosowanym lekiem roślinnym o działaniu przeciwdepresyjnym. Na rynku farmaceutycznym istnieje wiele preparatów zawierających wyciąg z zieleń dziurawca, które dostępne są bez recepty. Pacjenci uważają je za naturalne i bezpieczne, co sprawia, że są przyjmowane chętnie i często poza kontrolą lekarza [4]. Celem pracy było opisa-

nie aktualnych poglądów na temat mechanizmów działania przeciwdepresyjnego substancji czynnych występujących w wyciągu z dziurawca, a także przedstawienie danych na temat działań niepożądanych wyciągu z dziurawca oraz mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie interakcji z innymi lekami.

## Wyciąg z dziurawca jako lek przeciwdepresyjny

Termin depresja oznacza obniżony nastrój z przygnębieniem, niezdolnością do odczuwania radości i utratą zainteresowań [9]. Istnieją dwie podstawowe teorie tłumaczące powstawanie depresji. Pierwsza z nich – hipoteza monoaminowa zakłada, że patomechanizm depresji związany jest z zaburzeniami przewodnictwa noradrenergicznego, serotonergicznego i prawdopodobnie dopaminergicznego w układzie limbicznym [10]. Hipoteza hormonalna wiąże objawy obniżenia nastroju z zaburzeniami osi podwzgórze-przysadka-nadnercza [11].

Bezpośrednim efektem stosowania większości syntetycznych leków przeciwdepresyjnych jest nasilenie przekazywania serotonergicznego i noradrenergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym. Niektóre leki zwiększają ilość neuroprzekazników w szczelinie synaptycznej przez hamowanie ich wychwyty zwrotnego: inhibitory nieselektywne (amitryptylina, maprotylina) zmniejszają wychwyt serotoniny i noradrenaliny, a inhibitory selektywne – wychwyt serotoniny (fluoksetyna) lub noradrenaliny (reboksetyna). Inhibitory monoaminooksydazy (MAO), takie jak moklobemid, hamują rozkład amin katecholowych, z kolei mianseryna i mirtazapina nasilają presynaptyczne wydzielanie noradrenaliny, a postsynaptycznie modulują działanie serotoniny [10].

Oprócz syntetycznych leków przeciwdepresyjnych stosowane bywają również preparaty ziołowe, spośród których jedynie wyciąg z ziela dziurawca wykazuje profil działania właściwy lekom przeciwdepresyjnym [7]. Charakteryzuje się on skutecznym działaniem przeciwdepresyjnym w przebiegu epizodów depresyjnych łagodnych i umiarkowanych [12, 13]. W większości badań klinicznych wyciąg z dziurawca wykazywał efektywność większą niż placebo [4, 13], a porównywalną z konwencjonalnymi środkami przeciwdepresyjnymi (amitryptyliną, fluoksetyną, imipraminą i sertralina) [13]. Skuteczność wyciągu z dziurawca obserwowana była również u pacjentów cierpiących na depresję sezonową [14] i u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi pod postacią somatyczną [15]. W przypadku nasilonej depresji stwierdzono jedynie nieznaczne korzyści stosowania preparatów z dziurawca. U pacjentów z długo trwającymi epizodami depresyjnymi preparaty z dziurawca okazały się nieskuteczne [13].

Preparaty z dziurawca mogą być stosowane u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania syntetycznych leków przeciwdepresyjnych, lub u których obserwuje się uporczywe objawy niepożądane po stosowaniu tych leków, a także u pacjentów preferujących naturalne metody leczenia [4].

Poważny problem w ocenie działania wyciągów z dziurawca stanowi brak odpowiedniej standaryzacji [1]. Zawar-

tość składników wyciągu jest związana z okresem zbioru surowca, przebiegiem suszenia oraz warunkami przechowywania [1, 6]. Badania składu różnych wyciągów suchych z dziurawca wykazały, że zawartość hyperforyny, hyperycyny i flawonoidów różniła się znacząco w poszczególnych próbkach (odpowiednio: 1,3-3,9%; 0,19-0,30% i 4,8-11,4%) [1]. Nie jest możliwa standaryzacja wszystkich składników czynnych wyciągu ze względu na ich znaczną ilość oraz różnorodność. Dodatkowo duże trudności sprawia oznaczenie nietrwałej w obecności tlenu hyperforyny, która w głównej mierze odpowiada za większość działań wyciągu [1]. Poszczególni producenci wyciągów suchych z dziurawca stosują odmienne schematy standaryzacji różniące się od siebie: metodą, wybranymi składnikami czynnymi oraz liczbą substancji, w stosunku do których przeprowadzana jest standaryzacja. Ze względu na brak standaryzacji wszystkich składników czynnych prawdopodobnie skład wyciągów suchych nawet w poszczególnych seriach produkcyjnych jednego preparatu jest nieco odmienny.

Mechanizm przeciwdepresyjnego działania ziela dziurawca związany jest z hamowaniem wychwyty zwrotnego monoamin (serotoniny, noradrenaliny i dopaminy) [16].

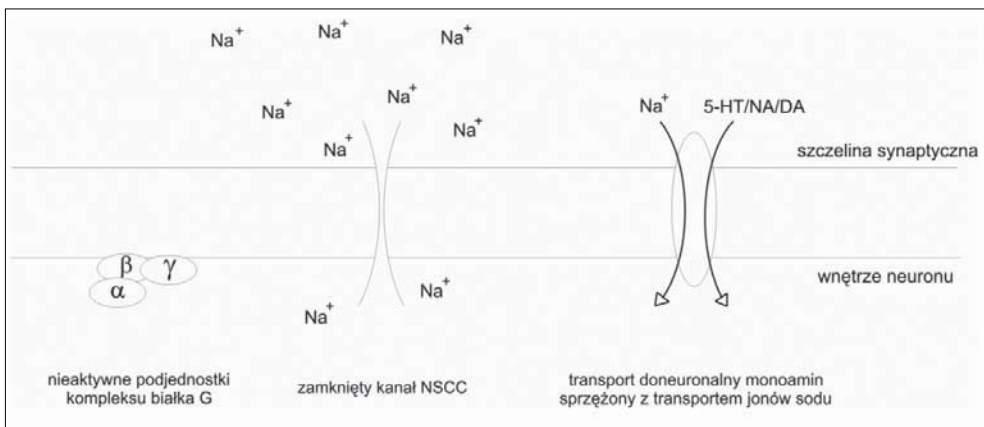
## Mechanizmy przeciwdepresyjnego działania wyciągu z dziurawca

### 1. Wpływ na wychwyt noneuronalny monoamin

Działanie przeciwdepresyjne wyciągu z dziurawca początkowo przypisywano hyperycynie, obecnie uważa się, że czynnikami o działaniu przeciwdepresyjnym są pochodne floriglucyny – hyperforyna i adhyperforyna [1].

Mechanizm działania hyperforyny i adhyperforyny związany jest z nieselektywnym hamowaniem wychwyty neuroprzekazników: serotoniny, dopaminy, noradrenaliny, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) i L-glutaminianu, co prowadzi do ich akumulacji w szczelinie synaptycznej i do nasilenia działania. Związki czynne zawarte w dziurawcu oddziałują na transportery dla monoamin, stanowiące podgrupę w obrębie grupy zależnych od  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  transporterów dla neuroprzekazników, w skład której wchodzi również transportery GABA [16]. Charakteryzują się one połączeniem transportu substratu do wnętrza komórki z jednoczesnym transportem jonów sodowych, dostarczającym siły napędowej niezbędnej do kumulacji substratu wewnątrz komórki. Transportery dla L-glutaminianu, choć strukturalnie odmienne, również wykorzystują kotransport z jonami sodu. W przypadku zwiększenia stężenia jonów sodu w komórce lub obniżenia ich stężenia zewnątrzkomórkowego, utracona zostaje siła umożliwiająca transport substratu [16].

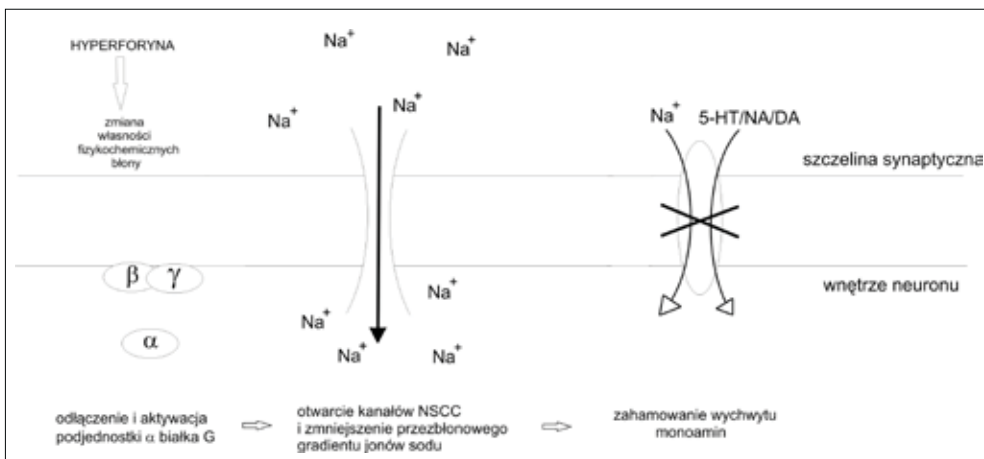
Działanie przeciwdepresyjne hyperforyny jest związane ze zwiększeniem wewnątrzkomórkowego stężenia sodu, co prowadzi do zahamowania transportu dokomórkowego wyżej wymienionych neurotransmiterów [16, 17]. Sugeruje się, że hyperforyna aktywuje nieselektywne kanały kationowe (NSCC, ang. – *non-selective cation channel*) mogące należeć do rodziny kanałów TRPC (ang. *transient receptor potential channel*). NSCC są kanałami przepuszczalnymi dla jednego i dwuwartościowych kationów, szczególnie dla jonów sodowych i wapniowych [16, 18]. Hipotetyczny mechanizm



Ryc. 1a. Wychwyt doneuronalny monoamin odbywa się na zasadzie kotransportu z jonami sodu.

Legenda:

5-HT – serotonina; NA – noradrenalina; DA – dopamina; NSCC – nieselektywny kanał kationowy. Na schemacie dla uproszczenia przedstawiono tylko jeden transporter dla wszystkich monoamin, w rzeczywistości są to 3 odrębne transportery (dla 5-HT, NA lub DA).



Ryc. 1b. Hipotetyczny mechanizm wpływu hyperforyny na kanały NSCC zakłada odłączenie od błony komórkowej podjednostki  $\alpha$  kompleksu białka G w wyniku zmian fizykochemicznych błony, a następnie otwarcie kanałów NSCC. Dochodzi do zmniejszenia przez błonowego gradientu jonów sodu. Prowadzi to do zahamowania wychwytu monoamin zależnego od transportu jonów sodu.

Legenda:

5-HT – serotonina; NA – noradrenalina; DA – dopamina; NSCC – nieselektywny kanał kationowy. Na schemacie dla uproszczenia przedstawiono tylko jeden transporter dla wszystkich monoamin, w rzeczywistości są to 3 odrębne transportery (dla 5-HT, NA lub DA).

wpływu związków czynnych wyciągu z dziurawca na kanały NSCC przedstawiono na Ryc. 1. Za takim mechanizmem działania przemawia obserwowane pod wpływem hyperforyny zwiększone stężenie jonów wapnia towarzyszące wewnątrzkomórkowemu zwiększeniu stężeniu jonów sodu [16, 18]. Nie jest jednak poznany mechanizm, dzięki któremu hyperforyna oddziałuje na NSCC. Kanały te są aktywowane przez różnorodne bodźce, głównie przez receptory związane z białkiem G lub receptory związane z kinazą tyrozynową, w mniejszym stopniu przez wewnątrzkomórkowe jony wapniowe, ciśnienie hydrostatyczne i rozciąganie [16]. Białka wiążące GTP (białka G) są związane z błoną komórkową i podlegają przemianom konformacyjnym obejmującym

przyłączenie i odłączenie od błony podjednostki  $\alpha$  w przebiegu cyklu przemian GTP pod wpływem połączonych z agonistą receptorów [16]. W badaniach *in vitro* wykazano, że hyperforyna w niskich stężeniach wpływa na płynność błon w mózgu, a badania przeprowadzone na zwierzętach pozwoliły na zaobserwowanie, iż zmiany te są zależne od stężenia hyperforyny w mózgu [16, 19]. Ze względu na to, jak ważny jest stan fizykochemiczny błony dla aktywacji białek G, zmiany płynności błony wywołane hyperforyną mogą prowadzić do odłączenia podjednostki  $\alpha$  kompleksu białka G i inicjować aktywację kanałów NSCC [16].

## 2. Wpływ na receptory dla dopaminy i kortykoliberyny

Badania *in vitro* wykluczyły hipotezy, w których ośrodkowe działanie ekstraktu z dziurawca przypisywane było bezpośredniemu działaniu hypercyny lub hyperforyny na większość ośrodkowych neurotransmiterów i receptorów, gdyż stężenia niezbędne dla tych oddziaływań znacznie przewyższały stężenia obecne w mózgu po przyjęciu dawek farmakologicznie czynnych. Wyjątkiem jest stosunkowo wysokie powinowactwo hypercyny do receptora dopaminergicznego  $D_3$

i receptora dla kortykoliberyny CRF-1 [20]. Choć oddziaływanie na układ dopaminergiczny niewątpliwie odgrywają rolę w aktywności farmakologicznej wyciągu z dziurawca, a różne leki przeciwdepresyjne nasilają wrażliwość postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych w układzie mezolimbicznym, jak dotąd nie ma dowodów na przeciwdepresyjne działanie ligandów receptora  $D_3$  [20]. Receptory dla kortykoliberyny występują w szlaku podwzgórze-przysadka-nadnercza. Wadliwe funkcjonowanie tego szlaku jest uznawane za czynnik wpływający na rozwój depresji. Nieograniczone wydzielanie kortykoliberyny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego powoduje wystąpienie niektórych objawów depresji i za-

burzeń lękowych poprzez ciągłą aktywację receptorów CRF-1, stąd hamowanie przez hyperycynę tych receptorów może mieć związek z jej działaniem przeciwdepresyjnym [20].

### 3. Wpływ na receptory $\sigma$

Hyperycyna może również oddziaływać za pośrednictwem receptorów  $\sigma$  [17, 20]. Receptory  $\sigma$ , dawniej zaliczane do receptorów opioidowych, obecnie uznawane są za odrębną grupę miejsc wiążących [21]. Receptory  $\sigma$  mogą odgrywać rolę w działaniu przeciwdepresyjnym wyciągu z dziurawca, gdyż niektóre leki przeciwdepresyjne z takich grup jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz IMAO wykazują umiarkowane powinowactwo do tych receptorów, a przy przewlekłym stosowaniu prowadzą do zmniejszenia ich funkcji. Dodatkowo, niektóre ligandy receptorów  $\sigma$  wykazują działanie przeciwdepresyjne mimo braku wpływu na receptory serotoninergiczne, noradrenergiczne i na miejsca transportu [17]. Choć dokładny mechanizm przemian zachodzących w wyniku pobudzenia receptorów  $\sigma$  nie jest znany, mogą one modulować przekazywanie noradrenergiczne, dopaminergiczne i glutaminergiczne. Sugeruje się potencjalne zastosowanie ich ligandów w leczeniu zaburzeń ruchowych i psychotycznych, a także udział w mechanizmach neuroprotektoryjnych [21]. Nieznaczne powinowactwo hyperycyny do receptorów  $\sigma$  (1-3  $\mu$ M) jest zbyt niskie, by tłumaczyć bezpośredni wpływ tego związku, jednak w badaniach przeprowadzonych na szczurach otrzymujących farmakologicznie aktywne dawki wyciągu z dziurawca wykazano obniżenie funkcji receptorów  $\sigma$  [20].

### 4. Rola innych niż hyperycyna i hyperforyna składników wyciągu z dziurawca

Również inne niż hyperycyna i hyperforyna substancje, występujące w wyciągu z dziurawca, mogą uczestniczyć w jego działaniu przeciwdepresyjnym. W badaniach *in vitro* wykazano właściwości hamowania MAO dla frakcji flawonoidów. Podobnymi cechami charakteryzują się ksantony, jednak ich zawartość w surowcu jest zbyt niska, aby mogły osiągnąć stężenie terapeutyczne [1, 17]. Flawonoidy spełniają też dodatkową rolę – w ich obecności zwiększa się rozpuszczalność i przechodzenie przez błony biologiczne hyperycyny [22]. Wykazano także, iż ekstrakty z dziurawca niezawierające rutyny lub zawierające ją w niewielkich ilościach były nieaktywne w teście wymuszonego pływania (służącego do oceny działania przeciwdepresyjnego w warunkach eksperymentalnych), podczas gdy ekstrakty z dostateczną zawartością rutyny były aktywne [23].

### Działania niepożądane

Wyciągi alkoholowe z ziela dziurawca mają bardzo niską toksyczność, jednak jak wszystkie leki wykazują działania niepożądane. Ocenia się, że występują one u 3% stosujących te wyciągi chorych, natomiast u chorych leczonych syntetycznymi lekami przeciwdepresyjnymi występują aż u 20% [2]. Do najczęściej występujących działań niepo-

żądanych zalicza się: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle i zawroty głowy, uspokojenie, niepokój, reakcje alergiczne i zaburzenia snu [7, 24]. Rzadko obserwuje się suchość w ustach, kołatanie serca, drżenie, zaburzenia widzenia, pieczenie oczu, objawy ze strony układu moczowego i euforie [2]. U pacjentów z jasną karnacją mogą wystąpić reakcje fotouczulające, dlatego podczas ich stosowania należy unikać przebywania na słońcu [7]. Działanie fotouczulające powinno być także brane pod uwagę w przypadku jednoczesnej laseroterapii lub stosowania substancji nasilających fotowrażliwość [24]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że wyciąg z dziurawca może zwiększać napięcie macicy [25]. Z badań eksperymentalnych także wynika, że wyciąg z dziurawca nie wpływa na rozwój kognytywny i nie wywołuje długoterminowych zaburzeń zachowania, ale może powodować obniżenie urodzeniowej masy ciała [25]. Wyciągu z dziurawca nie należy stosować u kobiet ciężarnych [4]. Składniki czynne dziurawca przenikają do mleka matki, ale nie wpływają na jego produkcję oraz wagę noworodka. Podczas laktacji nie powinno się stosować preparatów dziurawca ze względu na możliwość wywołania działań niepożądanych tj. kolki, senności oraz letargu [25].

### Interakcje

Istnieje wiele doniesień na temat interakcji pomiędzy wyciągiem z dziurawca a innymi lekami [m.in. 26-29]. Większość doniesień odnosi się do ekstraktów bogatych w hyperforynę (do 5%), co sugeruje, że jest ona głównym składnikiem odpowiedzialnym za ich wystąpienie [26]. Przyczyną interakcji może być indukcja enzymów cytochromu P450 oraz wpływ na pompę P-glikoproteinową [26].

System monooksygenaz cytochromu P450 jest najważniejszym systemem biotransformacji odpowiedzialnym za metabolizm wielu substancji, zarówno egzo-, jak i endogennych. Występuje głównie w wątrobie, enterocytach i nerkach, a izoformy CYP3A biorą udział w biotransformacji ok. 50% obecnie znanych leków [24]. Hyperforyna indukuje izoenzymy cytochromu P450 (głównie CYP3A4) przez aktywację jądrowego receptora dla steroidów i ksenobiotyków [28]. Ekstrakty z dziurawca indukują również CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 oraz CYP2C19 [29].

Oprócz indukcji enzymów cytochromu P450, składniki wyciągu z dziurawca indukują też pompę P-glikoproteinową (P-gp), która kodowana jest przez gen wielolekowej oporności 1 (*MDR-1*) [26]. Białko to należy do rodziny ATP-zależnych transporterów ABC; występuje w wątrobie, nerkach, jelitach i w barierze krew-mózg. P-gp bierze udział w transporcie leków na zewnątrz komórki, zapobiegając ich akumulacji i osiągnięciu miejsc docelowych [30]. Po wychwyceniu przez enterocyty, wiele leków lipofilowych może ulec biotransformacji przez cytochrom P450, bądź zostać wypompowanych przez P-gp, stąd mechanizmy te mogą działać wspólnie jako bariera dla przyjmowanych do ustnie leków [26].

Ze względu na powyższe działania wyciągu z dziurawca, opisano szereg interakcji farmakokinetycznych z wieloma ksenobiotykami. Preparatów z dziurawca nie powinno



się stosować u osób zażywających leki immunosupresyjne typu takrolimusu lub cyklosporyny o wąskim przedziale terapeutycznym (obserwowano obniżenie stężenia obu leków w osoczu). U osób leczonych doustnymi antykoagulantami (warfaryna, fenprokumon) pod wpływem wyciągu następowało zmniejszenie współczynnika INR, świadczące o osłabionym działaniu przeciwzakrzepowym, oraz zmniejszenie stężenia fenprokumonu. Dziurawiec powoduje również obniżenie stężenia indinawiru, digoksyny, irinotekanu, simwastatyny. Obserwowano także występowanie krwawienia międzymiesiączkowego, plamienia i zmian w cyklu miesięczkowym u kobiet zażywających doustne środki antykoncepcyjne wraz z preparatami z dziurawca, co może sugerować obniżenie skuteczności antykoncepcyjnej tych środków przy jednoczesnym stosowaniu wyciągu z dziurawca [24]. Wyciąg z *Herba Hyperici* może wpływać na poziom teofiliny [26, 29], jednak interakcja ta może nie mieć większego znaczenia klinicznego, gdyż metabolizm teofiliny zachodzi głównie przy udziale izoformy CYP1A2, której indukcja w bardzo niewielkim stopniu wywoływana jest przez ziele dziurawca [26]. W przypadku równoczesnego podawania z karbamazepiną wpływ dziurawca jest również nieznaczny [24, 26, 29], gdyż zmiana aktywności CYP3A4 związana jest głównie z działaniem samej karbamazepiny [26]. W połączeniu z hydrochlorotiazylem, koźłkiem lekarskim, pieprzem metystynowym i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi preparaty z dziurawca mogą spowodować nadciśnienie [24].

Jednoczesne podanie wyciągu z dziurawca z inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny może wywołać zespół serotoninowy, charakteryzujący się niepokojem, pobudzeniem, splątaniem, zmianami stanu psychicznego, bezsennością, hiperrefleksją, miokloniami, dreszczami, obfitymi potami, nudnościami, biegunką, gorączką, zaburzeniami koordynacji, a nawet rabdomiolizą i śpiączką. Ryzyko wystąpienia tych objawów jest szczególnie znaczne u osób w podeszłym wieku [29].

## Podsumowanie

Wyciąg z dziurawca, ze względu na zróżnicowane mechanizmy działania, wywiera różnorodne działania, zarówno korzystne, jak niepożądane. Może być stosowany w leczeniu depresji o łagodnym i umiarkowanym nasileniu. Należy mieć na uwadze, że łatwo dostępne preparaty zawierające wyciąg z dziurawca mogą wywoływać objawy niepożądane i wchodzić w interakcje z innymi lekami.

## Piśmiennictwo

- Hostettmann K, Wolfender JL. Phytochemistry. W: St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety. Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 5-20.
- Lamer-Zarawska E, Niedworok J. Fitoterapia. Terapeutyczne zastosowanie surowców zielarskich i ich składników. W: Fitoterapia i leki roślinne. Red. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007, 107-447.
- Mohanasundari M, Sabesan M. Modulating effect of *Hypericum perforatum* extract on astrocytes in MPTP induced Parkinson's disease in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 17-20.
- Gałaszko M, Cubała WJ. Rola dziurawca w leczeniu depresji. *Psychiatria* 2005; 2: 93-96.
- Uchida S i wsp.: Antinociceptive effects of St. John's wort, *Harpagophytum procumbens* extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 240-245.
- Turek S. Ziele dziurawca zwyczajnego – składniki czynne i potencjalne zastosowania lecznicze. *Post Fitter. 2005; 6: 80-86.*
- Emanuel AM, Moore TR, Ghazvini P. Consideration for use of alternative therapies in the treatment of depression. *J Pharm Pract.* 2001; 14: 551-559.
- Alexander JL. Quest for timely detection and treatment of women with depression. *J Manag Care Pharm.* 2009; 13 (9 Suppl A): S3-S11.
- Wardaszko-Łyskowska H. Doraźna pomoc psychiatryczna. W: *Psychiatria, podręcznik dla studentów 2 wyd.* Red. Bilikiewicz A. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2001, 464-476.
- Leonard BE, Healy D. Biochemical basis of depression. W: *Differential Effects of Antidepressants.* Red. Leonard BE, Healy D. Martin Dunitz. London 1999, 25-32.
- Kostowski W. Współczesne kierunki badań nad patomechanizmem stresu i depresji i ich znaczenie w kształtowaniu poglądów na działanie leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria* 2004; 1: 63-71.
- Linde K i wsp. St John's Wort for depression – an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ.* 1996; 313: 253-258.
- Linde K i wsp. St John's Wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 99-107.
- Miller AL. Epidemiology, etiology, and natural treatment of seasonal affective disorder. *Altern Med Rev* 2005; 10: 5-13.
- Volz HP. Clinical efficacy of St. John's Wort in psychiatric disorders other than depression. W: *St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety.* Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 133-143.
- Treiber K, Müller WE. Effects on transmitter uptake and their cellular and molecular basis. W: *St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety.* Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 31-46.
- Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review on the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 47-54.
- Treiber K, i wsp. Hyperforin activates nonselective cation channels (NSCCs). *Br J Pharmacol* 2005; 145: 75-83.
- Eckert GP i wsp. Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo. *Neurosci Lett* 2004; 367: 139-143.

20. Gobbi M, Mennini T. St. John's Wort and its active principles in depression and anxiety – A critical analysis of receptor binding studies. W: St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety. Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 21-29.
21. Skuza G, Wędzony K. Behavioral pharmacology of sigma-ligands. Pharmacopsychiatry 2004; 37 Suppl 3: S183-S188.
22. Gambarana C, Giachetti D. Efficacy in behavioural models of antidepressant activity. W: St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety. Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 59-71.
23. Nöldner M, Schötz K. Rutin is essential for the antidepressant activity of Hypericum perforatum extracts in the forced swimming test. Planta Med 2002; 68: 577-580.
24. Schulz V, Johne A. Side effects and drug interactions. W: St. John's Wort and its Active Principles in Depression and Anxiety. Red. Müller WE. Birkhäuser Verlag. Basel 2005, 145-160.
25. Dugoua JJ i wsp. Safety and efficacy of St. John's wort (hypericum) during pregnancy and lactation. Can J Clin Pharmacol 2006; 13: e268-e276.
26. Madabushi R i wsp. Hyperforin in St. John's Wort drug interactions. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 225-233.
27. Wolny D i wsp.: Interakcje Dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum). Farm Przegł Nauk 2009; 2: 19-23.
28. Wentworth JM i wsp. St John's Wort, a herbal antidepressant, activates the steroid X receptor. J Endocrinol. 2000; 166: R11-R16.
29. Zhou S i wsp. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's Wort. J Psychopharmacol 2004; 18: 262-276.
30. Gatmaitan ZC, Arias IM. Structure and function of P-glycoprotein in normal liver and small intestine. Adv Pharmacol. 1993; 24: 77-97.

data otrzymania pracy: 04.03.2010 r.

data akceptacji do druku: 15.04.2010 r.

**Adres do korespondencji:**

Joanna Folwarczna

Katedra i Zakład Farmakologii, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec,

e-mail: jfolwarczna@sum.edu.pl