

# Primena biljnih lekovitih proizvoda u terapiji depresije

Silvana Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

---

## Kratak sadržaj

Za suve vodenoalkoholne ekstrakte herbe kantariona, *Hyperici herba* (*Hypericum perforatum*, Hypericaceae), u kliničkim studijama je pokazano da su u slučaju blage i umerene (ali ne i teške) velike depresije značajno efikasniji od placeba, i da je njihova efikasnost uporediva sa nekim sintetskim antidepresivima. Ovi ekstrakti predstavljaju složene smeše hemijski različitih sastojaka koji deluju različitim mehanizmima. Količina aktivnih sastojaka među različitim ekstraktima može da varira. Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao je monografiju za herbu kantariona, *Hyperici herba*, prema kojoj se na bazi ovih ekstrakata izrađuju biljni lekovi sa dobro dokumentovanom upotrebom aktivne supstance (eng. well-established medicinal use), namenjeni za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja. Ove biljne lekove karakteriše dobra podnošljivost. U odnosu na sintetske antidepresive izazivaju manje neželjenih dejstava. Međutim, biljni lekovi na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona ispoljavaju interakcije sa velikim brojem lekova zahvaljujući indukciji izoenzima sistema citohrom P450 (CYP, prvenstveno CYP3A4) i P-glikoproteina, kao i potenciranju serotoninskih efekata. Zbog navedenih interakcija ustanovljene su odgovarajuće kontraindikacije i posebna upozorenja i mere opreza vezane za primenu ovih biljnih lekova.

**Ključne reči:** herba kantariona - *Hyperici herba*, biljni lekovi za tretman depresije, kvalitet, efikasnost i mehanizmi delovanja, bezbednost.

---

## Uvod

Od biljnih lekovitih proizvoda, za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja mogu se preporučiti samo oni na bazi odgovarajućih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*. Prema monografiji Komiteta za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (eng. the Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency, EMA/HMPC) za herbu kantariona, *Hyperici herba*, navedeni biljni lekoviti proizvodi imaju status biljnih lekova sa dobro dokumentovanom upotrebom aktivne supstance (eng. well-established medicinal use), jer imaju klinički potvrđenu terapijsku efikasnost i bezbednost, i koriste se u Evropskoj uniji duže od 10 godina (1,2).

Ovi biljni lekovi registrovani su u mnogim evropskim državama, uključujući i našu zemlju. Namenjeni su da se primenjuju na osnovu preporuke i pod nadzorom lekara. Najčešće su u režimu izdavanja bez lekarskog recepta. U Nemačkoj se, prema nacionalnoj smernici za lečenje unipolarne depresije (3,4), ovi biljni lekovi mogu da preporuče kao prva terapijska mera kod blagih do umerenih depresivnih epizoda, pri čemu se oni indikovani kod blagih depresivnih epizoda izdaju bez lekarskog recepta, dok se oni indikovani kod umereno teških depresivnih epizoda od 2009. godine izdaju na lekarski recept (5). U Irskoj se od 2000. godine svi biljni lekovi na bazi herbe kantariona mogu izdavati isključivo na lekarski recept (6).

Važno je istaći da se klinički potvrđeno antidepressivno delovanje navedenih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata ne može pripisati ostalim preparatima na bazi herbe kantariona. Prema monografiji Komiteta za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), čaj (infuz) i čvrsti i tečni dozirani farmaceutski oblici na bazi sprasene suve herbe, tečnih i drugačijih suvih vodenoetanolnih ekstrakata, tinktura, soka iscedenog iz sveže herbe i tečnog uljanog ekstrakta herbe kantariona, klasifikovani su u tradicionalne biljne lekove i imaju drugačiju indikaciju, zasnovanu isključivo na tradicionalnoj primeni (formulisana je kao ublažavanje kratkotrajne mentalne iscrpljenosti) (7).

### **Biljni lekovi na bazi herbe kantariona - sastav, indikacije, posologija i dužina primene**

Biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona predstavljaju čvrste dozirane farmaceutske oblike za oralnu primenu. Oni namenjeni za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda izrađuju se od dva suva vodenoalkoholna ekstrakta. Jedan se dobija ekstrakcijom pomoću 80% (V/V) metanola, sa odnosom droga/ekstrakt (eng. drug/extract ratio, DER) 3-7:1, a drugi ekstrakcijom pomoću 80% (V/V) etanola, sa odnosom droga/ekstrakt (DER) 3-6:1. Pojedinačna doza suvog vodenometanolnog

ekstrakta iznosi 300-600 mg i uzima se 1-3 puta dnevno (dnevna doza ekstrakta: 600-1800 mg). Pojedinačna doza suvog vodenoetanolnog ekstrakta iznosi 900 mg i uzima se jednom dnevno (dnevna doza ekstrakta: 900 mg). Nastupanje terapijskog efekta ovih biljnih lekova očekuje se u okviru 4 nedelje primene.

Biljni lekovi namenjeni za kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja izrađuju se od suvog ekstrakta dobijenog ekstrakcijom pomoću 50-68% (V/V) etanola, sa odnosom droga/ekstrakt (DER) 2,5-8:1. U pojedinačnoj dozi od 612 mg ekstrakt se uzima jednom dnevno, a u pojedinačnoj dozi od 250-650 mg 2-3 puta dnevno (dnevna doza ekstrakta: 500-1200 mg). Dužina primene ovih biljnih lekova iznosi 6 nedelja, a nastupanje terapijskog efekta očekuje se u okviru 4 nedelje primene (1).

### **Farmaceutski kvalitet**

Biljnu sirovinu za izradu ekstrakata čine celi ili isečeni, osušeni vršni delovi u cvetu kantariona (gospine ili bogorodičine trave, eng. St. John's wort), *Hypericum perforatum*, Hypericaceae. Kvalitet herbe kantariona, *Hyperici herba*, treba da odgovara zahtevima datim u monografiji Evropske farmakopeje za ovu biljnu drogu (Ph. Eur.: 1438). U pogledu specifičnog kvaliteta, herba kantariona treba da sadrži najmanje 0,08% ukupnih naftodiantrona (tzv. ukupnih hipericina), izraženo kao hipericin, određeno spektrofotometrijskim postupkom. Kvalitet ekstrakata herbe kantariona od kojih se izrađuju biljni lekovi treba da odgovara zahtevima za kvalitet suvog kvantifikovanog ekstrakta herbe kantariona, *Hyperici herbae extractum siccum quantificatum*, oficinalnog u Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur.: ref. 1874). U pogledu specifičnog kvaliteta, ekstrakt treba da sadrži 0,1-0,3% ukupnih naftodiantrona (tzv. ukupnih hipericina), izraženo kao hipericin, najmanje 6% flavonoida, izraženo kao rutin i najviše 6% hiperforina, sve određeno visoko efikasnom tečnom hromatografijom (HPLC) (8).

Vodenoalkoholni ekstrakti herbe kantariona spadaju u najbolje hemijski okarakterisane biljne ekstrakte. U ekstraktima je do sada identifikovano preko 150 sastojaka ili grupa sastojaka, koji čine aproksimativno 50-70% ukupnih sastojaka. Od toga, za najmanje desetak je u farmakološkim ispitivanjima pokazano da direktno doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata. To su hiperforin, naftodiantroni hipericin i pseudohipericin, i neki flavonoidi (neki flavonolni heterozidi i biflavoni). Preko ovih sastojaka, odnosno grupa sastojaka vrši se i kvantifikacija ekstrakata. Za procijanidine (kako za frakcije, tako i za pojedinačna izolovana jedinjenja procijanidin B<sub>2</sub> i C<sub>1</sub>) i neke flavonoidne heterozide (hiperozid i rutin), pokazano je u *in vitro* uslovima da do 10 puta poboljšavaju rastvorljivost naftodioantrona u vodi. Za procijanidin B<sub>2</sub> i hiperozid sprovedena su *in vivo* ispitivanja na pacovima i utvrđeno je da oba jedinjenja značajno povećavaju koncentraciju hipericina u plazmi. Dakle, ekstrakti sadrže i sastojke koji deluju kao koefektori, tj. koji indirektno doprinose

antidepresivnom delovanju ekstrakta tako što povećavaju rastvorljivost i time bioraspoloživost aktivnih naftodiantrona (9-13).

Uprkos brojnim istraživanjima, još uvek nije razjašnjeno koja sve jedinjenja i u kojoj meri doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata herbe kantariona. Među preostalih 30-50% neidentifikovanih sastojaka u ekstraktima verovatno ima i onih koji takođe, direktno ili indirektno, doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakta. Klinički nedvosmisleno potvrđena terapijska delotvornost ekstrakata ne može se pripisati ni jednom pojedinačnom izolovanom sastojku ili frakciji. Aktivnost ekstrakta rezultat je aditivnog i sinergističkog delovanja većeg broja hemijski različitih sastojaka. Zbog toga se aktivnim sastojkom ovih biljnih lekova i dalje smatra ukupni ekstrakt (11,13).

Sadržaj hiperforina u ekstraktima varira u širokom opsegu od skoro 0-6% i u velikoj meri zavisi od korišćenog ekstrakcionog sredstva (etanolom ili metanolom različitih koncentracija ekstrahuju se značajno različite količine hiperforina). Osim toga, hiperforin je vrlo nestabilan prenilovani acilfloroglucinol. Ukoliko se ekstrakcija biljnog materijala vrši bez dodatka odgovarajućeg antioksidansa, dolazi do njegove brze razgradnje. Dakle, hiperforin je prisutan samo u specijalno stabilizovanim ekstraktima. U ekstraktima se nalaze i proizvodi njegove oksidativne degradacije (furohiperforin poznat i kao ortoforin, furohiperforin A, dezoksifurohiperforin A, hiperforinperoksid i brojni drugi), za koje nije poznato da li doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata. Za razliku od hiperforina, sadržaj hipericina i pseudohipericina u ekstraktima kreće se u relativno uskom opsegu (0,1-0,3%), jer se etanolom ili metanolom koncentracije  $\geq 50\%$  ekstrahuje približno jednaka količina ovih sastojaka. Sadržaj ukupnih flavonoida u ekstraktima iznosi do 12% (najčešće do 8%). Dominiraju heterozidi kvercetina (hiperozid, kvercitrin, izokvercitrin, rutin, mikvelijanin), dok su biflavoni I3,II8-biapigenin i I3',II8-biapigenin (amentoflavon) znatno manje zastupljeni. Flavonoidi ispoljavaju antidepresivno delovanje, a kao što je već rečeno, deluju i kao koefektori (poboljšavaju rastvorljivost i bioraspoloživost hipericina) (10-12,14,15).

S obzirom na način kako je prema monografiji Ph. Eur. definisan specifični kvalitet ekstrakta i činjenicu da hemijski sastav polazne biljne sirovine *Hyperici herba*, pa samim tim i ekstrakata može da varira, kao i da ekstrakciono sredstvo i način ekstrakcije utiče na sastav dobijenog ekstrakta, razumljivo je da količina sastojaka koji doprinose antidepresivnom delovanju u različitim biljnim proizvodima na bazi ekstrakata herbe kantariona može da varira. Iz tih razloga se danas za potrebe savremene farmaceutske industrije, u cilju dobijanja biljne sirovine što je moguće više ujednačenog hemijskog sastava, kantarion sve više gaji pod kontrolisanim uslovima, a sve ređe sakuplja u prirodi. Proces izrade ekstrakata su standardizovani da bi se od šarže do šarže dobio ekstrakt ujednačenog hemijskog sastava. Farmaceutski kvalitet biljnih lekova na bazi ekstrakata herbe kantariona je od izuzetnog značaja i mora mu se posvetiti posebna pažnja, jer se ujednačavanjem sastava ekstrakata ujednačavaju i

terapijski efekti. Međutim, ujednačenost sastava (zbog kompleksnosti i prirodnih varijacija) svakako nije moguće postići u meri kao što je to slučaj sa sintetskim antidepresivima. Mogućnost variranja količine aktivnih sastojaka u ekstraktima herbe kantariona smatra se jednim od značajnih nedostataka biljnih u odnosu na konvencionalne (sintetske) antidepresive i to je jedan od razloga zbog čega ovi biljni lekovi imaju generalno slab nivo preporuke (3,4,12,16).

### **Klinička efikasnost**

Za ekstrakte herbe kantariona do sada je sprovedeno više od 50 randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i u većini njih je antidepresivno delovanje ekstrakata dokazano (11,12,17). Klinička delotvornost ekstrakata potvrđena je kroz meta analize, od kojih je posebno značajna Kohranova koju su sprovedeli Linde i saradnici 2008. godine. Ona je uključila 29 randomizovanih, dvostruko slepih kliničkih studija (18 u odnosu na placebo i 17 u odnosu na neki sintetski antidepresiv), na 5489 pacijenata sa uglavnom blagom do umerenom velikom depresijom. Studije su trajale 4-12 nedelja. Pacijenti su primali ekstrakte u dnevnoj dozi 500-1200 mg. Rezultati ove meta analize su pokazali da su ekstrakti u akutnom tretmanu blage do umerene (ali ne i teške) velike depresije pokazali kliničku delotvornost značajno bolju od placeba i uporedivu sa sintetskim antidepresivima (tricikličnim antidepresivima amitriptilinom i imipraminom, tetracikličnim antidepresivom maprotilinom, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina - SSRI fluoksetinom, sertralinom, paroksetinom i citalopramom), uz manje ispoljenih neželjenih efekata u odnosu na sintetske antidepresive. Nema kliničkih dokaza o efikasnosti ekstrakata tokom dugoročne primene, kao i kod teških depresija (16). Na osnovu pozitivne procene rezultata sprovedenih kliničkih studija Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) (2) je 2009. godine objavio monografiju za herbu kantariona, *Hyperici herba*, prema kojoj se ona koristi kao sirovina za izradu biljnih lekova sa dobro dokumentovanom medicinskom upotrebom aktivne supstance (1).

Slične zaključke doneli su Rahimi i saradnici 2009. godine u meta analizi 13 randomizovanih dvostruko slepih kliničkih studija u odnosu na SSRI (6 studija i u odnosu na placebo), koje su takođe trajale 4-12 nedelja (18). Do sličnih rezultata došli su i Apaydin i saradnici 2016. godine u sistematskom pregledu 35 randomizovanih kliničkih studija (22 u odnosu na placebo i 18 u odnosu na sintetski antidepresiv) na 6993 pacijenta; jedna studija je trajala 24 nedelje, jedna 32 nedelje, a sve ostale 4-12 nedelja (19).

### **Mehanizmi antidepresivnog delovanja**

Klinička zapažanja o delotvornosti ekstrakata herbe kantariona kod pacijenata sa blagom do umerenom velikom (unipolarnom) depresijom podržana su rezultatima

brojnih farmakoloških ispitivanja (standardni *in vivo* modeli depresije i *in vitro* ispitivanja). Ova ispitivanja sprovedena su kako za suve vodenoalkoholne ekstrakte herbe kantariona, tako i za pojedine frakcije ekstrakata i određene izolovane sastojke. Farmakološkim ispitivanjima se retrospektivno istražuju aktivni sastojci i mehanizmi delovanja, što je suprotno od uobičajenog procesa razvoja novog leka. Evidentno je da je antidepresivno delovanje ekstrakata rezultat aditivnog i sinergističkog delovanja većeg broja hemijski različitih sastojaka, koji deluju različitim, paralelnim mehanizmima (10,13). U ovom radu biće navedeni neki od do sada razmatranih mehanizama.

Prvi pretpostavljeni mehanizam antidepresivnog delovanja ekstrakata herbe kantariona bio je MAO inhibicija. Ova hipoteza bila je doneta na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja i napuštena je. MAO inhibicija je svojevremeno objavljena za hipericin. Naknadno je utvrđeno da ispitivani uzorak hipericina nije bio dovoljno čist, tj. da je sadržao najmanje 20% drugih sastojaka ekstrakta, među kojima i flavonoide. Kasnijim ispitivanjima MAO inhibicija hipericina nije potvrđena. Za ksantone i neke flavonoidne aglikone jeste dokazano da ispoljavaju MAO inhibitornu aktivnost, ali je takođe konstatovano da su ovi sastojci u ekstraktima zastupljeni u suviše niskim koncentracijama, tj. u tragovima, zbog čega je zaključeno da se MAO inhibicijom ne može objasniti antidepresivno delovanje ekstrakata pokazano u kliničkim ispitivanjima (11,12,20).

### ***Inhibicija preuzimanja neurotransmitera***

Na osnovu dosadašnjih ispitivanja utvrđeno je da je jedan od glavnih mehanizama antidepresivnog delovanja ekstrakata inhibicija preuzimanja neurotransmitera iz sinaptičkog prostora u presinaptičke nervne završetke, čime se povećava serotoninergička i adrenergička aktivnost u određenim delovima mozga. Međutim, za razliku od standardnih sintetskih antidepresiva koji inhibiraju preuzimanje samo serotonina, noradrenalina i/ili dopamina, za ekstrakte herbe kantariona sa hiperforinom kao potencijalnim aktivnim sastojkom pokazan je širi spektar delovanja, tj. neselektivna inhibicija preuzimanja neurotransmitera. U *in vitro* eksperimentima je utvrđeno da ekstrakti i hiperforin inhibiraju preuzimanje čak pet neurotransmitera (serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA i, u manjoj meri, glutamata). Takođe, za hiperforin je pokazano da ispoljava potpuno nov mehanizam delovanja u odnosu na sintetske antidepresive. Dok se sintetski antidepresivi specifično vezuju za različite neurotransmitterske transportne molekule i blokiraju ih, hiperforin vrši specifičnu aktivaciju neselektivnog katjonskog kanala TRPC6 (eng. transient receptor potential C6 channels), i posledično dovodi do povećanja unutarćelijske koncentracije  $\text{Na}^+$ , što uzrokuje smanjenu aktivnost neurotransmitterskog transportnog sistema (21,22).

Međutim, još uvek je nejasno da li hiperforin ima ključnu ulogu u ispoljavanju antidepresivnog delovanja ekstrakta, pošto je u *in vivo* eksperimentima nakon oralne primene ekstrakta koncentracija hiperforina u mozgu mnogo niža od one u *in vitro* uslovima. Takođe, i ekstrakti siromašni hiperforinom, kao i oni bez hiperforina, imaju određenu sposobnost inhibicije preuzimanja neurotransmitera. Pretpostavlja se da u ekstraktu postoje i drugi sastojci koji doprinose ovakvom delovanju (npr. procijanidini) (11,23). Osim toga, i ekstrakti bez hiperforina kao i oni siromašni hiperforinom ispoljili su antidepresivno delovanje u kliničkim studijama (12,24).

### ***Nishodna regulacija kortikalnih $\beta$ -adrenergičkih receptora***

Za ekstrakte herbe kantariona pokazano je da prilikom subhronične primene dovode do nishodne regulacije kortikalnih  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Ova adaptivna promena u mozgu javlja se u slučaju primene različitih sintetskih antidepresiva i značajna je za njihovo terapijsko dejstvo. Efekat je pokazan u *in vitro* uslovima kako za ekstrakt, tako i za hiperforin i flavonoid hiperozid. Takođe, flavonoidna frakcija je *in vivo* u pacova posle 2 nedelje primene dovela do smanjivanja gustine  $\beta$ -adrenergičkih receptora u frontalnom korteksu pacova, uporedivog sa efektom imipramina (2,10, 13,25,26).

### ***Smanjenje aktivnosti osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda***

Za ekstrakt herbe kantariona i neke njegove sastojke pokazano je da smanjuju aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Neuroendokrinološka ispitivanja su pokazala da hormoni osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda takođe utiču na nastanak depresije. Kod depresivnih pacijenata pronađeni su povišeni nivoi kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. *In vivo* u pacova hipericin i flavonoidni heterozidi (hiperozid, izokvercitrin i mikvelijanin) posle 2 nedelje oralne primene snizili su značajno nivoce ACTH i kortikosterona (analog kortizolu) u plazmi. Hipericin je *in vivo* u pacova smanjio ekspresiju gena odgovornih za sintezu CRH u hipotalamusu. Za pseudohipericin je u *in vitro* uslovima pokazano da deluje kao selektivni antagonist CRF1 receptora za CRH u hipofizi (10,12,27).

### ***Povećanje aktivnosti transkripcionog faktora CREB koji je uključen u proces neurogeneze***

U skladu sa neurotrofičkom hipotezom patogeneze depresije, prema kojoj je depresija povezana sa odumiranjem neurona u hipokampusu i prefrontalnom korteksu, značajan je noviji nalaz (*in vivo* u pacova) da ekstrakt povećava aktivnost transkripcionog faktora CREB (eng. cAMP response element-binding protein), koji indukuje ekspresiju gena odgovornih za neurogenezu. Od sastojaka ekstrakta, povećanje aktivnosti ovog transkripcionog faktora pokazano je za hiperforin u *in vitro* uslovima.

Hiperforin ostvaruje ovaj efekat tako što aktivira TRPC6 kanale i posledično dovodi do povećanja unutarćelijske koncentracije  $Ca^{2+}$  (28-30).

### **Klinička bezbednost, mere opreza, interakcije, kontraindikacije**

Klinička bezbednost primene biljnih lekova na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona potvrđena je kroz kontrolisane kliničke studije i meta analize. U odnosu na sintetske antidepresive biljni lekovi ispoljavaju manji broj neželjenih dejstava (karakteriše ih bolja podnošljivost). Neželjena dejstva su uglavnom blaga i prolazna. Najčešće se javljaju gastrointestinalne tegobe (opstipacija i nadimanje, dijareja, bolovi u stomaku). Mogu se javiti i alergijske reakcije na koži, umor, uznemirenost, suvoća usta ili fotosenzibilizacija (tzv. hipericizam). Uzročnici fotosenzibilizacije su naftodiantroni hipericin i pseudohipericin. Međutim, ozbiljne fototoksične reakcije javljaju se tek prilikom primene doza oko 10-20 puta većih od terapijskih. Zbog mogućeg rizika od fotosenzibilizacije pacijenti se upozoravaju da tokom terapije izbegavaju izlaganje intenzivnom UV-zračenju (npr. sunčanje, solarijum), a u slučaju predoziranja da se štite od sunčevog i drugog UV-zračenja tokom 1-2 nedelje (da izbegavanje boravak na otvorenom prostoru i da štite kožu odećom i kremama sa visokim UV-zaštitinim faktorom) (1,2,11).

Postoje izveštaji o mogućoj povezanosti između primene različitih ekstrakata herbe kantariona i pojave psihotičnih reakcija ili epizoda manije, prvenstveno kod pacijenata sa ovakvim poremećajima u anamnezi. Dostupni podaci nisu dovoljni za pouzdano utvrđivanje bezbednosnog profila kada je u pitanju pojava psihijatrijskih neželjenih reakcija i ukazuju na potrebu daljih sistematskih istraživanja. Zdravstveni radnici treba da imaju u vidu i mogućnost pojave ovakvih neželjenih efekata (31-34). Iz predostrožnosti, pacijenti sa istorijom psihoze ili manije ne bi trebalo da uzimaju biljne lekove na bazi ekstrakata herbe kantariona (2).

O primeni ovih biljnih lekova u trudnoći ima veoma malo podataka. Moretti i saradnici su uporedili podatke o ishodu trudnoća 54 žene koje su uzimale biljne proizvode na bazi ekstrakata herbe kantariona u odnosu na 108 trudnica (trudnice na terapiji sintetskim antidepresivima i zdrave trudnice) i zaključili da je pojava velikih fetalnih malformacija u sve tri grupe bila u okviru granica koje važe za opštu populaciju (3-5%) (35). Kolding i saradnici su uporedili podatke iz DNBC (Danish National Birth Cohort) studije koji su se odnosili na 38 žena koje su tokom trudnoće koristile ove biljne proizvode u odnosu na kontrolnu grupu od 90128 trudnica. Ustanovili su da je incidenca velikih malformacija (8,1%) bila nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu (3,3%) i u odnosu na incidencu koja se očekuje u opštoj populaciji. Iako je prevalenca bila zasnovana na samo tri slučaja i malformacije nisu bile specifične, autori su skrenuli pažnju na slučaj hipospadije, koji je bio zabeležen i u studiji koju su sprovedli Moretti i saradnici, i čija je prevalenca (zbirno u obe studije dva slučaja od 40 novorođenčadi



muškog pola, tj. 5%) bila veća u odnosu na očekivanu (u Danskoj 2005. godine prevalenca hipospadije iznosila je 0,5%) (36). U svakom slučaju, za pouzdano utvrđivanje uticaja ekstrakata herbe kantariona na ishod trudnoće potrebna su dalja ispitivanja.

Generalno, zbog nedovoljno kliničkih podataka o bezbednosti, u skladu sa opštom medicinskom praksom, trudnicama i dojiljama, kao i deci i adolescentima mlađim od 18 godina, primena ovih biljnih lekova se ne preporučuje (1,2,11).

Biljni lekovi na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona ispoljavaju interakcije sa velikim brojem lekova, što značajno ograničava njihovu upotrebu. U slučaju istovremene primene sa lekovima koji takođe potenciraju serotoninske efekte, kao što su antidepresivi SSRI, buspiron i triptani, može doći do pojave serotoninskog sindroma (farmakodinamičke interakcije). Zahvaljujući indukciji izoenzima sistema citohrom P450 (CYP, prvenstveno CYP3A4, takođe i CYP2C9 i CYP2C19 i dr.) i P-glikoproteina (farmakokinetičke interakcije), ovi biljni lekovi snižavaju koncentraciju mnogih lekova u plazmi i smanjuju njihovu delotvornost (1,2, 17,37). Indukciju vrši hiperforin, aktivacijom pregnanskih X receptora (PXR) (37). Povećana enzimaska aktivnost vraća se na normalan nivo u roku od nedelju dana nakon prestanka uzimanja ekstrakta. Zasnivano na farmakokinetičkim interakcijama, primena biljnih lekova kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus) nakon transplantacije organa; sa HIV-infekcijom koji primaju antivirusne lekove inhibitore proteaza (npr. indinavir, amprenavir) ili inhibitore transkriptaza (npr. nevirapin); koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa (npr. varfarin, fenprokumon) i koji primaju citostatike (npr. irinotekan, imatinib, osim monoklonskih antitela). Poseban oprez potreban je prilikom istovremene primene sa svim ostalim lekovima na čiji metabolizam i izlučivanje utiču izoenzimi CYP (CYP3A4 i dr.) ili P-glikoprotein, kao što su oralni kontraceptivi, kardiotionični glikozidi (npr. digoksin), teofilin, statini (npr. simvastatin, atorvastatin), benzodiazepini, metadon, antiepileptici (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), finasterid, feksofenadin, verapamil, nifedipin. U slučaju istovremene primene sa oralnim kontraceptivima može doći do pojačanog intermenstrualnog krvarenja, kao i neplanirane trudnoće, zbog čega se ženama tokom terapije predlažu dodatne kontraceptivne mere. Dodatni razlog za izbegavanje istovremene primene biljnih lekova sa mnogim lekovima je što u slučaju naglog prekida uzimanja biljnog leka može doći do naglog porasta koncentracije lekova u plazmi i povećanja rizika od njihove potencijalne toksičnosti. To se naročito odnosi na lekove sa malom terapijskom širinom kakvi su kardiotionični glikozidi. Desetak dana pre hirurške intervencije treba prekinuti sa uzimanjem biljnog leka, ukoliko se proceni da su moguće interakcije sa lekovima koji se koriste prilikom lokalne ili opšte anestezije (1,2,10,17,37).

## Zaključak

Biljni lekovi na bazi odgovarajućih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, su jedini biljni lekoviti proizvodi koji se mogu preporučiti za terapiju blage do umerene velike (unipolarne) depresije. Stavljaју se u promet kao i konvencionalni lekovi, na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta, kliničke efikasnosti i bezbednosti. Zbog mogućnosti variranja sadržaja aktivnih sastojaka u ekstraktima, potvrda farmaceutskog kvaliteta ovih biljnih lekova je od posebnog značaja. Biljne lekove na bazi herbe kantariona karakteriše dobra podnošljivost. Međutim, zbog brojnih interakcija sa lekovima, neophodno je da pacijent obavesti lekara ili farmaceuta ukoliko uzima druge lekove pre upotrebe biljnog leka na bazi ekstrakta herbe kantariona, kako bi dobio adekvatan savet o mogućnostima njegove primene.

S obzirom da na tržištu postoje i drugačiji proizvodi na bazi herbe kantariona, izuzetno je važno naglasiti da se klinički potvrđeno antidepressivno delovanje suvih vodenoalkoholnih ekstrakata od kojih se izrađuju biljni lekovi ne može pripisati ostalim preparatima na bazi ove biljne sirovine.

## Literatura

1. European Medicines Agency. EMA/HMPC/101304/2008. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use). London: 12 November 2009.
2. European Medicines Agency. EMA/HMPC/101303/2008. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba. London: 12 November 2009.
3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage. Version 5. Berlin: ÄZQ, 2015: 72-6.
4. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung. 2. Auflage. Version 1. Berlin: ÄZQ, 2017: 29.
5. Griese N, Hengstler S, Leuner K, Schulz M, Muller WE. Selbstmedikation bei Depression: Der Apotheker als Lotse. Pharm Ztg. 2009 Mar;154(13):22-6.
6. McIntyre M. A review of the benefits, adverse events, drug interactions, and safety of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): The implications with regard to the regulation of herbal medicines. J Altern Complement Med. 2000 Apr;6(2):115-24.
7. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/745582/2009. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). London: 12 November 2009.
8. European Pharmacopoeia 9th Edition. Strasbourg: Council of Europe, published 2016, valid from 1 January 2017: 1526-8.

9. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(suppl 2):129-34.
10. Butterweck V, Nahrstedt A. Was ist bekannt über Johanniskraut? *Phytochemie und Pharmakologie. Pharm Unserer Zeit*. 2003 May;32(3):212-9.
11. Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed*. 2009 Jun;16(3):146-55.
12. Nahrstedt A, Butterweck V. Lessons learned from herbal medicinal products: the example of St. John's wort. *J Nat Prod*. 2010 Apr;73(5):1015-21.
13. Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update. *Wien Med Wochenschr*. 2015 Jun;165(11-12):229-35.
14. Fuzzati N, Gabetta B, Strepponi I, Villa F. High-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry and multiple mass spectrometry studies of hyperforin degradation products. *J Chromatogr A*. 2001 Aug 10;926(1):187-98.
15. Wolfender JL, Verotta L, Belvisi L, Fuzzati N, Hostettmann K. Structural investigations of isomeric oxidised forms of hyperforin by HPLC-NMR and HPLC-MS<sup>n</sup>. *Phytochem Anal*. 2003 Sep-Oct;14(5):290-7.
16. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD000448.
17. 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.
18. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb;33(1):118-27.
19. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME, Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016 Sep;5(1):148.
20. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs*. 2003;17(8):539-62.
21. Leuner K, Kazanski V, Müller M, Essin K, Henke B, Gollasch M *et al*. Hyperforin – a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB J*. 2007 Dec;21(14):4101-11.
22. Harteneck C, Gollasch M. Pharmacological modulation of diacylglycerol-sensitive TRPC3/6/7 channels. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Jan;12(1):35-41.
23. Wonnemann M, Singer A, Siebert B, Müller WE. Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John's wort. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jul;34(1):S148-51.
24. Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:356–61.
25. De Marchis GM, Bürgi S, Kientsch U, Honegger UE. Vitamin E reduces antidepressant-related  $\beta$ -adrenoceptor down-regulation in cultured cells. Comparable effects on St. John's wort and tricyclic antidepressant treatment. *Planta Med*. 2006 Dec;72(15):1436-7.

26. Jakobs D, Hage-Hülsmann A, Prenner L, Kolb C, Weiser D, Häberlein H. Downregulation of  $\beta$ 1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort. *J Pharm Pharmacol*. 2013 Jun;65(6):907-15.
27. Simmen U, Bobirnac I, Ullmer C, Lübbert H, Büter KB, Schaffner W, Schoeffter P. Antagonist effect of pseudohypericin at CRF 1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jan;458(3):251-6.
28. Trofimiuk E, Holownia A, Braszko JJ. Activation of CREB by St. John's wort may diminish deleterious effects of aging on spatial memory. *Arch Pharm Res*. 2010 Mar;33(3):469-77.
29. Gibon J, Deloulme JC, Chevallier T, Ladeveze E, Abrous DN, Bouron A. The antidepressant hyperforin increases the phosphorylation of CREB and the expression of TrkB in a tissue-specific manner. *Int J Neuropsychoph*. 2013 Feb;16(1):189-98.
30. Thiel G, Rössler OG. Hyperforin activates gene transcription involving transient receptor potential C6 channels. *Biochem Pharmacol*. 2017 Apr;129:96-107.
31. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*. 2003 Jul-Aug;44(4):271-82.
32. Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Sep;42(9):473-80.
33. Shimizu K, Nakamura M, Isse K, Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort). *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jun;19(4):275-6.
34. Ferrara M, Mungai F, Starace F. St John's wort (*Hypericum perforatum*)-induced psychosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 May;11(1):137.
35. Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009 Jul;28(1):96-9.
36. Kolding L, Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J, Grzeskowiak LE. *Hypericum perforatum* use during pregnancy and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol*. 2015 Dec;58:234-7.
37. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Oct;13(10):1047-62.

# Herbal medicinal products in the treatment of depression

Silvana Petrović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

---

## Summary

For dry hydroalcoholic extracts of St. John's wort herb, *Hyperici herba* (*Hypericum perforatum*, Hypericaceae), it was demonstrated in clinical trials that in the treatment of mild to moderate (but not severe) major depression, they are more effective than placebo, and as effective as some standard antidepressants. These extracts represent complex mixtures of structurally diverse constituents with various mechanisms of action. The quantity of active components can vary among different extracts. The Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency (EMA/HMPC) published monograph on St. John's wort herb, *Hyperici herba*, according to which these extracts are the components of herbal medicinal products with well-established medicinal use of the active substance, intended for the treatment of mild to moderate depressive episodes and for the short term treatment of symptoms in mild depressive disorders. These herbal drugs are characterized by good tolerability. Compared to synthetic antidepressants, they cause less undesirable effects. However, they exhibit interactions with the large number of drugs, due to the induction of the isoenzymes of cytochrome P450 system (CYP, primarily CYP3A4) and P-glycoprotein, as well as the potentiation of serotonergic effects. Because of mentioned interactions, for these herbal drugs appropriate contraindications, special warnings and precautions for use were established.

**Keywords:** St. John's wort herb - *Hyperici herba*, herbal drugs for the treatment of depression, quality, efficacy and mechanisms of action, safety.

---