

616.895.4-085.7

STANDARDIZOVANÝ EXTRAKT TŘEZALKY TEČKOVANÉ: NOVÉ ROSTLINNÉ ANTIDEPRESIVUM

^{1,2}Jiří PATOČKA, ³Anna STRUNECKÁ¹Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové²Katedra radiologie, Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice³Katedra fyziologie a vývojové biologie, Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Souhrn

Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum) je jako léčivá rostlina používána již více než 2000 let. Její standardizovaný extrakt, vyvinutý pro terapii deprese, byl v posledních dvou dekádách podroben přísnému vědeckému výzkumu a jeho účinnost byla srovnávána s placebem a různými obecně používanými antidepresivy. Klinické studie prokázaly, že bezpečnostní profil a tolerabilita preparátů třezalky je lepší než u syntetických antidepresiv. Indikací pro použití preparátů z třezalky jsou deprese mírného a středního stupně.

Klíčová slova: Deprese; Antidepresivum; Třezalka tečkovaná; Bezpečnost; Tolerance.

Standardized Extract of St. John's Wort: A New Herbal Antidepressant

Summary

St. John's wort (Hypericum perforatum) has been used as a medical herb for over 2000 years. Over the past two decades, its application as a standardized plant extract for treating depression has undergone rigorous scientific investigation, and its effectiveness has been shown in studies comparing it with placebo and different commonly used antidepressants. Safety and tolerability studies have revealed that Hypericum preparations have better safety and tolerability profiles than synthetic antidepressants. The indications for the use of St. John's wort preparations include patients with mild or moderate depression.

Key words: Depression; Antidepressant; St John's wort; Safety and tolerability.

Úvod

Každý člověk se občas dostane pod vlivem životních událostí do stavu, který označujeme jako depresi. Pocity, které doprovázejí tyto události, jsou obvykle adekvátní, potřebné, přechodné a mohou se dokonce stát příležitostí pro osobní růst. Avšak pokud deprese přetrvává a narušuje běžný denní život, přechází do stadia onemocnění. K faktorům, které rozlišují běžný smutek od depresivního onemocnění, patří tíže deprese, její doba trvání a současný výskyt dalších příznaků. V nějaké formě postihuje deprese na celém světě 20 % žen, 10 % mužů a 5 % dospívajících (7). Deprese každoročně postihuje miliony lidí, a tak patří k nejčastějším psychologickým problémům současnosti. Deprese lze navíc považovat za potenciálně fatální onemocnění, neboť 2/3 pacientů uvažují o sebevraždě a v 10 až 15 % končí dokonanou sebevraždou (2). Nemocní se prezentují jako pacienti s úzkostnými, opakovanými, vážnými somatickými stesky. V rámci diagnózy je proto třeba zvážit všechny možné formy manifestace choroby. U mnohých osob přetrvávají poruchy nálady léta.

Pokud se jedná o chronickou subdepresivní náladu, nazývá se dystymie. K hodnocení stupně závažnosti deprese je možno využít např. tzv. Hamiltonovy škály (tabulka 1). Podle počtu přítomných příznaků jsou rozlišovány 3 formy deprese – mírná, střední a těžká.

Příčiny deprese

Příčin, které mohou vyvolat depresivní onemocnění, je celá řada a souvisí nejen s celkovým zdravotním stavem člověka, ale také s jeho životním stylem a životními postoji k dějům a událostem. Významnou složkou pro vznik deprese může být i životní prostředí. Bylo např. zjištěno, že lidé na Britských ostrovech trpí depresemi více než lidé kdekoli jinde a důvodem je mimo jiné i nevyzpytatelné počasí a častý déšť. Velmi úzká souvislost byla nalezena mezi depresí a stresem. Stres pramení z určitých životních nejistot, tragických událostí apod. se na vzniku deprese podílí velkou měrou. Stresu jsou ve zvýšené míře vystaveni lidé některých specifických

Tabulka 1

Položky Hamiltonovy škály pro hodnocení deprese
1. Depresivní nálada
2. Pocit viny
3. Sklony k sebevraždě
4. Poruchy usínání
5. Poruchy spánku
6. Poruchy probouzení
7. Narušení činnosti (zájmů)
8. Zpomalení
9. Neklid
10. Úzkost (duševní složka)
11. Úzkost (tělesná složka)
12. Tělesné příznaky (zažívací problémy)
13. Tělesné příznaky (povšechné)
14. Potíže z oblasti genitální
15. Hypochondrické příznaky
16. Pokles tělesné hmotnosti
17. Ztráta kritického náhledu
18. Denní kolísání potíží
19. Depersonalizace a derealizace
20. Paranoidní příznaky
21. Nutkavé myšlení a jednání

povolání, jako např. policisté, hasiči, záchranáři, vojáci apod. Ti všichni patří do skupiny se zvýšeným rizikem vzniku depresivního onemocnění. Depresivní onemocnění je onemocněním „celého organismu“ a není jen ekvivalentem přecházení špatné nálady. Není to jen známka osobní slabosti nebo stav, který je možné překonat přáním či vůlí. Lidé postižení depresivním onemocněním se nemohou jenom jednoduše dát do pořádku a sami se uzdravit. Příznaky mohou bez léčby přetrvávat týdny, měsíce nebo roky. Většinu lidí, kteří jsou postiženi depresivním onemocněním, však může pomoci adekvátní léčba.

O závažnosti deprese jako nemoci svědčí fakt, že počty pacientů na celém světě se rok od roku zvyšují a náklady na jejich léčbu mají trvale vzestupný charakter. V současné době patří deprese mezi nejčastější psychiatrická onemocnění. V ambulantních a soukromých psychiatrických praxích v ČR tvoří podíl pacientů s depresí až 60 % (6). Ze statistických údajů za posledních pět let vyplývá, že výskyt deprese

je u nás ještě častější než v západní Evropě (15). Podle údajů SZO by v roce 2020 měly náklady na léčení depresivních pacientů dosáhnout stejných hodnot jako u srdečně-cévních onemocnění (26).

Antidepressivní léčba

Terapii deprese, zejména u starých pacientů, je nutno provádět individuálně. U slabých depresí je vhodné použít zejména nelékových postupů. Některému pacientovi pomůže více lékařem projevený zájem o jeho problémy, jinému odborná pomoc psychologa. S farmakologickou léčbou je nutno počítat u pacientů se středně těžkou a závažnější depresí a je vhodné ji kombinovat s psychoterapií.

Teorie deprese a antidepressiva

Všeobecně přijímaná hypotéza patofyziologie deprese předpokládá poruchu v produkci a metabolismu neurotransmiterů na nervových spojeních (synapsích) v mozku (7). Podle vývoje našich poznatků o povaze těchto změn byly v druhé polovině 20. století postupně vyvíjeny a do klinické praxe zaváděny antidepressivní a tymoleptické léky. Jedním z prvních bylo lithium (14), o jehož zavedení v terapii deprese se u nás průkopnický zasloužil M. Vojtěchovský. V šedesátých letech 20. stol. se v souvislosti s rozvojem metodiky ke stanovení katecholaminů a s rozvojem radioimunologických metod ke stanovování hladin neurohormonů objevily teorie o patofyziologii chorobných nálad v důsledku nedostatku noradrenalinu. Antidepressiva I. a II. generace byla cílená na zvýšení koncentrace noradrenalinu, serotoninu a dopaminu v mozku. Antidepressiva III. generace (SSRI) selektivně inhibují zpětné vychytávání serotoninu na synapsích, mají širokou indikační oblast a malé vedlejší účinky. Nejnovější skupinu tvoří léky IV. generace, které bývají označovány jako dvojité účinkující antidepressiva, neboť vykazují účinky jak na serotonin, tak na noradrenalin. Antidepressiv je známo velké množství (15, 19), z čehož je zřejmé, že ani jedno sto procentně nespĺňuje naše představy o ideálním antidepressivu (23). To je také jeden z důvodů, proč hledáme antidepressivně účinné látky i mezi přírodními léčivy, jako je např. třezalka.

Nežádoucí účinky antidepressiv

Neexistuje lék bez nežádoucích účinků. Lékař proto musí vždy bedlivě sledovat nejen žádoucí, ale i nežádoucí účinky zvoleného léku a čas, kdy lék

začne účinkovat, což u antidepresiv může trvat 6 až 8 týdnů. Není proto na místě unáhlená změna léku ani dávkování. Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky antidepresiv se objevuje zvýšená únava, ospalost, závratě, bolesti hlavy, sucho v ústech, nauzea, somnolence, neostře vidění a zvyšování tělesné hmotnosti. Spektrum nežádoucích účinků je u každého antidepresiva poněkud jiné, ale neexistuje žádné, které by nežádoucí účinky nemělo (13).

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum* L.)

Třezalka tečkovaná je patrně nejznámější druh z botanického rodu třezalek, kam patří asi 300 druhů rostoucích divoce v Evropě i v Severní Americe. Třezalka tečkovaná je vytrvalá bylina s přímou tuhou a rozvětvenou lodyhou. Listy jsou vstřícné, podlouhle vejčité, celokrajné a v průsvitu tečkované bezbarvými skvrnkami. Nejsou to „perforace“, ale žlásky s rostlinnými oleji. Květy jsou seskupené v bohatém vrcholičnatém květenství. Květ má pětičetný kalich a korunu, korunní plátky a tyčinky jsou žluté. Tyčinky mají na zadní straně prašníků černou žlásku s krvavě červeným barvivem. Žluté korunní plátky rovněž obsahují žlásky a barvivem, takže se zdá, že jsou černě tečkované. Rozemneme-li nerozvitý žlutý květ, zbarvíme si prsty červeně.

Tato rostlina je v plném květu někdy kolem 24. června, což je tradičně oslavovaný den narození Jana Baptisty. Odtud asi pochází lidový název třezalky – bylina sv. Jana (St. John's wort, Johanisskraut). Původ tohoto názvu není zcela jasný, ale podle bible černo-červené tečky na květech představují krev sv. Jana, zatímco průhledné tečky na listech představují slzy prolévané nad jeho osudem.

Naše domácí a hojně rozšířená třezalka tečkovaná je příkladem léčivé rostliny, ke které se vztahují mnohé pověsti, která má mnoho lidových jmen a které byly připisovány kouzelné účinky. Až do středověku se věřilo, že má kouzelné vlastnosti, chrání lidi před ďáblem a chorobami. Jako bylina se po staletí používala při léčení ran, infekcí a mírných nervových poruch. Zprávy o použití třezalky pocházejí již ze starověkého Řecka. V lidovém léčitelství se sbírá a suší zejména kvetoucí nať, ze které se připravuje čaj. Čaj z třezalky se v lidovém léčitelství doporučuje při „nervových potížích každého druhu“ (22): při slabosti nervů, nespavosti, hysterických záchvatech, nočním pomočování, ale i při neurologických potížích a zánětech nervů. V takových případech se doporučuje i vtírání třezalkového oleje. Na přípravu třezalkového oleje se zpravidla sbírají pouze květy. Čaj z třezalky je v lidovém léčitelství doporučován i při zraněních po úderech a fyzickém vyčerpání.

Standardizovaný extrakt třezalky tečkované a jeho využití pro přípravu lékových forem

Nevýhodou přípravy léčivých čajů z nativní drogy je jejich malá standardnost. Ta je podmíněna jednak kvalitou drogy (čas a místo sběru, podmínky sušení a skladování), jednak způsobem přípravy léčivého čaje. Je proto snahou farmaceutických firem vyrábět standardizované a přečištěné extrakty se zaručeným obsahem biologicky účinných látek a sníženým obsahem látek balastních, zejména alergenů. Takovým standardizovaným preparátem vyráběným z třezalky tečkované je např. LI 160 (Lichtwer Pharma GmbH, Berlin, Germany), WS 5572 (Dr. Willmar Schwabe GmbH, Karlsruhe, Germany) nebo Ze 117 (Max Zeller Söhne AG Herbal Remedies, Romanshorn, Switzerland). Některé preparáty z třezalky jsou již i na našem trhu (5).

Obsahové látky třezalky a jejich farmakologický profil

Z farmakologicky významných složek třezalky je nutno uvést zejména naftodianthrony, floroglucinoly, flavonolové glykosidy, biflavony a proantocyanidiny (12). Naftodianthrony jsou zastoupeny zejména hypericinem a pseudohypericinem, které jsou zodpovědné za rudou barvu třezalkového oleje, připomínající krev. Obě látky inhibují monoaminoxidázu A (21), proteinkinázu C (20) a účinkují jako inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SRI) (18). Floroglucinoly jsou zastoupeny hyperforinem a adhyperforinem (3). Tyto lipofilní a málo stálé látky jsou pro farmakologický účinek třezalky velmi důležité, zejména hyperforin, který je obsažen ve větším množství než adhyperforin. Inhibují totiž zpětné vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu do neuronálních synaptosomů a způsobují down-regulaci kortikálních beta-adrenergických a 5-HT₂-receptorů (10). Hyperforin je hlavním antidepresivně účinným principem třezalky. Nedávno bylo prokázáno, že inhibuje také zpětné vychytávání GABA a L-glutamátu a zvyšuje koncentrace intracelulárního Na⁺ dosud ne zcela jasným mechanismem a že je představitelem zcela nové skupiny látek s antidepresivním účinkem (11). Hyperforin již v nepatrných koncentracích ovlivňuje fluiditu neuronální membrány (3).

Ostatní látky přítomné v třezalce, jako např. flavonolové glykosidy quercetin, quercitrin, isoquercitrin, hyperosid a rutin, biflavony biapigenin a amentoflavon, proanthocyanidiny katechin, epikatechin a procyanidin, dále kyselina chrologénová a kávová, některé xanthony a aminokyseliny také vykazují biologickou aktivitu, ale jejich úloha při antidepresivním působení třezalky nebyla prokázána.

Nežádoucí účinky preparátů z třezalky

Jednou z velkých výhod preparátů z třezalky je malý výskyt nežádoucích účinků. U skupiny 1397 pacientů s mírnou až střední depresí, kteří byli léčeni nejméně po dobu 4 týdnů, bylo zaznamenáno 17 případů s gastrointestinálními symptomy (nauzea, zvracení, průjem) a 4 případy alergické kožní reakce. Neočekávaná reakce byla pozorována celkem u 42 (3,01 %) pacientů (24). Podobné výsledky byly zjištěny již dříve u skupiny 3250 pacientů léčených preparátem z třezalky (25). Nežádoucí reakce se vyskytly pouze u 2,43 % pacientů a nejčastěji se jednalo o alergické kožní reakce (0,5 %). Z těchto důvodů studii přerušilo 48 pacientů (1,45 %). Alergické kožní reakce jsou způsobeny fototoxicitou hypericinu a pseudohypericinu obsažených v třezalce (16).

Celkový počet nežádoucích účinků preparátů třezalky a jejich závažnost je ve srovnání s ostatními antidepresivy nesrovnatelně nižší (9).

Bezpečnost a tolerance

Ve všech klinických studiích jsou preparáty z třezalky hodnoceny jako vysoce bezpečné léky. Studie věnovaná tomuto problému, která hodnotila účinek preparátu třezalky na EKG a srovnávala jej s účinkem imipraminu (1), nenalezla změny v elektrokardiogramu ani u vysokých dávek třezalky. Preparáty jsou velmi dobře tolerovány (17) a jediným rizikem jsou interakce s některými léčivy.

Interakce s ostatními léčivy

V literatuře jsou popisovány případy, kdy současné podávání preparátů z třezalky spolu s klasickými léčivy vedlo ke vzájemné interakci. O metaanalýzu těchto výsledků se pokusili nedávno Izzo a Ernst (8) a konstatovali, že preparáty třezalky snižují sérové hladiny cyklosporinu, indinaviru, amitriptylinu, digoxinu, fenprocoumonu, teofylinu a warfarinu. Dále způsobují intermenstruální krvácení, delirium nebo slabý serotoninový syndrom, jsou-li podávány současně s orálními kontraceptivy (ethinylestradiol/desogestel), loperamidem nebo selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (sertralin, nefazodon, paroxetin). Pokud bere pacient tyto léky, měl by se lékař zajímat o to, zda nebere nekontrolovaně nějaké preparáty z třezalky či jiná fytofarmaka.

Závěr

Třezalka tečkovaná je rostlina využívaná již ode-

dávna v lidovém léčitelství v mnoha indikacích. Zájem farmaceutů a farmakologů o její obsahové látky a jejich farmakologický profil vedl k přípravě standardizovaného přečištěného extraktu vhodného pro přípravu lékových forem. Tyto fytopreparáty, jako např. Jarsin, Hyperforat, Psychotonin apod., jsou účinnými a bezpečnými léky při léčení mírných a středních forem deprese.

Literatura

1. CZEKALLA, J. The effect of Hypericum extract on cardiac conduction as seen in the electrocardiogram compared to that of imipramine. *Pharmacopsychiatry*, 1997, vol. 30 (Suppl), p. 86–88.
2. DUMAN, RS. – HENINGER, GR. – NESTLER, EJ. A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1997, vol. 54, p. 597–606.
3. ECKERT, GP. – MÜLLER, WE. Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes. *Pharmacopsychiatry*, 2001, vol. 34, Suppl 1, p. S22–S25.
4. ERDELMEIER, CAJ. Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 1998, vol. 31, Suppl 1, p. 2–6.
5. HORÁČEK, J. Antidepressivum LI 160 (Jarsin) – standardizovaný extrakt z Hypericum perforatum L. *Čes. Slov. Psychiat.*, 2001, roč. 97, s. 240–246.
6. HÝNEK, K. Deprese pro praktického lékaře. *Lék. Listy, Příloha Zdrav. Novin*, 2002, roč. 51, č. 5, s. 9–13.
7. HÖSCHL, C. Theorie deprese. *Psychiatrie*, 1998, č. 2, s. 78–85.
8. IZZO, AA. – ERNST, E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*, 2001, vol. 61, p. 2163–2175.
9. KASPER, S. Hypericum perforatum – a review of clinical studies. *Pharmacopsychiatry*, 2001, vol. 34, Suppl 1, p. S51–S55.
10. MÜLLER, WE., et al. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of Hypericum extract. *Pharmacopsychiatry*, 1998, vol. 31, Suppl 1, p. 16–21.
11. MÜLLER, WE. – SINGER, A. – WONNEMANN, M. Hyperforin – antidepressant activity by a novel mechanism of action. *Pharmacopsychiatry*, 2001, vol. 34, Suppl 1, p. S98–S102.
12. NAHRSTEDT, A. – BUTTERWECK, V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 1997, vol. 30, Suppl 2, p. 129–134.
13. PACHER, P., et al. Current trends in the development of new antidepressants. *Curr. Med. Chem.*, 2001, vol. 8, p. 89–100.
14. PATOČKA, J. – KLÁR, I. – STRUNECKÁ, A. Molekulární mechanismy biologického účinku lithia. *Čs. Fyziol.*, 2002, vol. 51, p. 122–128.
15. RABOCH, J. Duševní poruchy a stigma. *Lékařské Listy, Příloha Zdrav. Novin*, 2002, roč. 51, č. 5, s. 5–8.
16. SCHEMPF, CM. – SIMON-HAARHAUS, B. – SIMON, JC. Phototoxic and apoptosis-inducing capacity of pseudohypericin. *Planta Med.*, 2002, vol. 68, p. 171–173.

17. STEVINSON, C. – ERNST, E. Safety of hypericum in patients with depression. A comparison with conventional antidepressants. *CNS Drugs*, 1999, vol. 11, p. 125–132.
18. STOLEY, BD., et al. Chemical and pharmacological evaluation of Hypericum perforatum extracts. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2000, vol. 21, p. 1145–1152.
19. ŠVESTKA, J. Antidepressiva III., IV. a V. generace. *Čs. Psychiatrie*, 1994, vol. 90, s. 3–19.
20. TAKAHASHI, I., et al. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, vol. 165, p. 1207–1212.
21. THIEDE, HM. – WALPER, A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1994, vol. 7, Suppl 1, S54–S56.
22. TREBEN, M. *Zdraví z boží lékárny. Léčivé byliny, rady a zkušenosti*. 43. vyd. Verlag Wilhelm Ennsthaler, Steyr, Dona, České Budějovice, 1991.
23. VINAŘ, O. Jak by mělo vypadat ideální antidepressivum? Mirtazapin, Remeron, první NaSSA, 25–28. Příloha časopisu *Psychiatrie*, 1999, roč. 3, č. 3.
24. VORBACH, EU. – ARNOLDT, KH. – MANNEL, M. Johanniskraut als Phyto-Antidepressivum. *Fundam Psychiatria*, 2000, Vol. 14, S. 172–180.
25. WOELK, H. – BURKARD, G. – GRÜNWALD, J. Nutzen und Risikobewertung des Hypericum-Extraktes LI 160 auf der Basis einer Drug-Monitoring-Studie mit 3250 Patienten. *Nervenheilkunde*, 1993, Vol. 12, S. 308–313.
26. World Health Organisation. Health 21 – the Health for All Policy for the WHO European Region – 21 Targets for the 21st Century (EUR/RC4810). WHO, Geneva 1998.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové

Do redakce došlo 10. 4. 2002