Проучване на разнообразието и употребата на растителни антидепресанти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), в България за периода 2014 – 2016 година

Investigation of the variety and use of herbal antidepressants containing St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in Bulgaria for the period 2014 – 2016

Ива Анастиева¹, Стефка Вълчева-Кузманова²

¹Магистърска програма по Фармацевтичен мениджмънт, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

²Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Iva Anestieva¹, Stefka Valcheva-Kuzmanova²

¹Master's Program in Pharmaceutical Management, Faculty of Public Health, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna

²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna

Резюме: Жълтият кантарион (*Hypericum perforatum* L.) е много популярна билка, която се използва главно за лечение на лека до умерена депресия. Целта на настоящото изследване е да се проучат наличните на фармацевтичния пазар в България лекарствени продукти и хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион, и да се анализира употребата на такива продукти. Употребата на съдържащи жълт кантарион продукти е проучена чрез събиране на данни за продажбите от 19 аптеки в гр. Варна за периода 2014 – 2016 г. Резултатите показват наличие в аптекната мрежа в България на два лекарствени монопродукта и множество хранителни добавки (монопродукти и комбинирани). В проучвания период се наблюдава нарастване на продажбите на продукти, съдържащи жълт кантарион. Цената на продуктите през проучвания период остава сравнително постоянна. Преобладава употребата на лекарствените продукти. За предпочитане е продуктите, съдържащи жълт кантарион, да бъдат употребявани по лекарско предписание, тъй като билката участва в множество лекарствени взаимодействия.

Ключови думи: жълт кантарион, лекарствени продукти, хранителни добавки, употреба, България

Summary: St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) is a very popular herb that is mainly used for mild to moderate depression. The purpose of this study was to explore the available on the market in Bulgaria pharmaceuticals and dietary supplements containing St. John's Wort, and to analyze the use of such products. The use of St. John's Wort containing products was studied by collecting sales data from 19 pharmacies in Varna for the period 2014 – 2016. According to the study results, on the pharmaceutical market in Bulgaria St. John's Wort is available as two pharmaceutical monoproducts and a number of dietary supplements (monoproducts and combined). In the studied period, there was an increase in the sales of products containing St. John's Wort. The price of the products during the study period remained relatively constant. Predominant was the use of pharmaceutical products. It is preferable that products containing St. John's wort be used on prescription as the herb is involved in multiple drug interactions.

Keywords: St. John's Wort, pharmaceuticals, dietary supplements, use, Bulgaria

Въведение

Жълтият кантарион (*Hypericum perforatum* L.) е многогодишно тревисто растение. Произхожда от Европа, Северна Африка и Западна Азия, но поради отглеждането му като лечебно или градинско растение сега е широко разпространен в умерените региони на Австралия, Индия, Нова Зеландия, Южна Африка и Южна Америка (10). В България расте из цялата страна в низините – по тревисти места и край пътищата.

Жълтият кантарион е използван като лечебна билка от древността, първоначално в Гърция. Биологично активните вещества в екстракта от жълт кантарион са *нафтодиантрони* (*хиперицин и др.*), флороглуциноли (хиперфорин и др.), флавоноиди (например кверцетин, кверцитрин, хиперозид и рутин), ксантони, етерични масла, фенолни киселини и проантроцианидини (6, 10).

Хиперицинът, маркер за стандартизацията за продуктите, предлагани понастоящем, се счита за основната съставка на екстракта от жълт кантарион. Последните проучвания насочват вниманието към хиперфорина, но вероятно за активността на екстракта е важна комбинацията от съединения.

Ефекти на жълтия кантарион върху

функциите на централната нервна система

Жълтият кантарион се използва широко при лечението на психиатрични разстройства като депресия, социална фобия и obsесивно-компулсивно разстройство (9). Стандартизираният екстракт от растението е икономична алтернатива на синтетичните антидепресанти при лечение на лека до умерена депресия (13). Тази препоръка е на базата на данните от 29 рандомизирани клинични изпитвания, които показват, че екстрактът има ефективност, еквивалентна на тази на антидепресантите от групата на селективните инхибитори на серотониновото обратно захващане, но е с по-малко нежелани ефекти (5).

Изяснени са някои от механизмите на антидепресивната активност на екстракта от жълтия кантарион. При депресия е намалено съдържанието на серотонин и норепинефрин в мозъка. Екстрактът инхибира обратното захващане на серотонин, норепинефрин и допамин в нервни-

те окончания и така повишава ефекта на тези невротрансмитери. Хроничното приложение на екстракта повишава плътността на серотониновите рецептори (5).

Установено е също свързване към рецепторите за гама-аминомаслена киселина, която е инхибиторен невротрансмитер в мозъка. Това може да обясни анксиолитичния ефект на екстракта от жълт кантарион (4, 7).

Други ефекти на жълтия кантарион

За екстракта от жълт кантарион са установени и други важни активности. Хиперицинът в жълтия кантарион е фотолабилен и може да бъде активиран чрез излагане на определени дължини на вълните от видимата или ултравиолетовата област. Парентералните форми на хиперицин (фотоактивирани непосредствено преди приложението) имат противовирусна и противоракова активност (5).

За екстракта от жълт кантарион са доказани антиоксидантна (13), антибактериална и противогъбичкова активност (3). Екстрактът подпомага зарастването на раните (11) и показва противовъзпалителна активност в модели на възпалителни чревни заболявания (11,12). Той има доказана ефективност при метаболитни заболявания, протичащи със затлъстяване (8) и притежава антихипергликемична активност при захарен диабет (2).

Целта на настоящото проучване е да се изследват наличните на фармацевтичния пазар в България лекарствени продукти и хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион, и да се анализира продажбата на такива продукти за периода 2014 – 2016 г.

Материал и методи

Използваните методи включват: изследване на фармацевтичния пазар за съдържащи жълт кантарион продукти и проучване на продажбите им в 19 аптеки в гр. Варна за периода 2014 – 2016 г.

Резултати

1. Общ преглед на наличните в България продукти, съдържащи жълт кантарион

В България жълтият кантарион се предлага под формата на два лекарствени продукта и множество хранителни добавки.

♦ **Лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион**

Като лекарства са регистрирани два монопродукта, съдържащи сух екстракт от жълт кантарион – *Hyperici herba extractum siccum* (*St. John's Wort dry extract*).

♦ **Хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион**

➤ **Монопродукти хранителни добавки**

В Е-аптека Фрамар (1) са налични над 15 хранителни добавки, които са монопродукти. Това са стандартизирани продукти, съдържащи ек-

тракти от жълт кантарион, предлагани предимно като капсули, както и като таблетки, тинктури, биосок и масло за перорално приложение.

➤ **Комбинирани хранителни добавки**

В България на фармацевтичния пазар (1) са налични няколко комбинирани хранителни добавки с екстракт от жълт кантарион, които са предимно под формата на капсули. В Таблица 1 са посочени другите съставки, които участват в най-често използваните комбинирани препарати.

Таблица 1. Допълнителни съставки в комбинираните хранителни добавки (ХД), съдържащи жълт кантарион

ХД, съдържаща жълт кантарион	Други съставки	Действие на другите съставки
Продукт 1	Розмарин (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	Тонизира и ободрява организма, подходящ при умствена умора, подобрява паметта.
	Синьозелени водорасли спиролина	Имат мощно имуностимулиращо действие. Ценен източник на протеини, аминокиселини, витамин В ₁₂ , желязо. Намаляват холестерола в кръвта.
Продукт 2	Инулин	Укрепва имунната система на организма. Подобрява обмяната на липидите и намалява риска от сърдечносъдови заболявания. Намалява нивото на кръвната захар при диабетци. Допринася за развитието на бифидус бактериите в стомаха и подпомага нормалното функциониране на стомашно-чревния тракт.
Продукт 3	Соево масло	Оптимизира обменните процеси в организма. Подобрява възстановяването на организма след тежка физическа натоварност. Благоприятно въздейства върху чернодробните функции при хора с хепатитни и чернодробни заболявания, подобрява паметта.
	Соев лецитин	Полезен е за черния дроб и подобрява функциите му, подпомага дейността на мозъка, намалява вредния холестерол, укрепва сърдечния мускул, детоксикира.
Продукт 4	Глог (<i>Crataegus monogyna</i>)	Има кардиотонично и съдоразширяващо действие, понижава кръвното налягане, подобрява кръвоснабдяването на миокарда и мозъка. Има положително въздействие срещу нервни заболявания, безсъние, главоболие, атеросклероза и астма.
	Шипка (<i>Rosa canina</i>)	Мощен имуностимулант, източник на витамин С. Благоприятно повлиява функциите на черния дроб, понижава кръвната захар, укрепва сърдечно-съдовата система.
	Валериана (<i>Valeriana officinalis</i>)	Проявява сънотворен, седативен, анксиолитичен, противогърчов и антидепресивен ефект. Действа спазмолитично и отстранява газовете в червата.
	Липа (<i>Tilia</i>)	Притежава отлично противомикробно, потогонно, диуретично, обезболяващо, противовъзпалително, успокояващо и тонизиращо действие.
	Мента (<i>Mentha piperita</i>)	Действа спазмолитично в храносмилателните и дихателните пътища. Според народната медицина има добър ефект при безсъние, главоболие, депресия и епилепсия.
Продукт 5	Бял ориз	Притежава диуретични свойства, полезен е за храносмилането. Съдържа манган, който подсилва имунната система и подпомага растежа на костите.

2. Проучване на продажбите на растителни антидепресанти, съдържащи жълт кантарион

В проучваните 19 аптеки на територията на гр. Варна за 2014 г., 2015 г. и 2016 г. са налични двата лекарствени продукта и няколко хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион.

♦ Проучване на общите продажби на продукти, съдържащи жълт кантарион

На Фиг. 1 са представени общите продажби (в опаковки и стойност) на продукти, съдържащи жълт кантарион, за трите проучвани години.

Фиг. 1. *Общ брой продадени опаковки от съдържащи жълт кантарион продукти и обща стойност на продажбите (по цени на търговец на едро) на такива продукти за периода 2014 – 2016 г.*

Както се вижда от Фиг. 1, в трите последователни години се наблюдава увеличаване на продажбите на продукти, съдържащи жълт кантарион. Повишаването на продадените опаковки за периода 2014 – 2015 г. е 10.7%, а за периода 2015 – 2016 г. то е 16.6%. Общото покачване на броя продадените опаковки за периода 2014 – 2016 г. е 29%.

Аналогично нараства и стойността на продадените продукти (Фиг. 1). Продажбите в стойностно изражение по цена на търговец на едро през 2015 г. са с 12.2% повече отколкото през 2014 г. През 2016 г. има покачване на стойността на продажбите с 10.2% спрямо 2015 г. Общото покачване на стойността на продадените продукти за периода 2014 – 2016 г. е 23.7%.

Изчислен е средният брой продадени опаковки от съдържащи жълт кантарион продукти в аптека годишно, както и средната цена на търговец на едро за опаковка (Таблица 2).

Таблица 2. Среден брой продадени опаковки от съдържащи жълт кантарион продукти в аптека годишно през 2014 г., 2015 г., 2016 г. и средна цена на търговец на едро за продадена опаковка

Година	Среден брой продадени опаковки в аптека годишно	Средна цена на продадена опаковка по цени на търговец на едро (лв.)
2014	6.9	10.64
2015	7.6	10.78
2016	8.9	10.20

Средната цена на търговец на едро за продадена опаковка не се променя съществено през трите години и варира между 10.20 лв. и 10.78 лв. (Таблица 2).

♦ **Проучване на продажбите на лекарствени продукти и хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион**

В Таблица 3 е представен броят на продадените опаковки от лекарствените продукти и хранителните добавки, съдържащи жълт кантарион, за периода 2014 – 2016 г.

Таблица 3. Общ брой продадени опаковки лекарствени продукти (ЛП) и хранителни добавки (ХД), съдържащи жълт кантарион, за периода 2014 – 2016 г.

Година	Общ брой опаковки ЛП	Общ брой опаковки ХД
2014	122	9
2015	135	11
2016	150	19

От данните става ясно, че преобладават продажбите на лекарствени продукти. За 2014 г., 2015 г. и 2016 г. броят на продадените опаковки от лекарствени продукти е съответно 13.6 пъти, 12.3 пъти и 7.9 пъти по-висок от този на хранителните добавки. Процентно в общия брой продадени опаковки лекарствените продукти заемат 93%, 92% и 88% съответно за 2014 г., 2015 г. и 2016 г. (Фиг. 2).

Фиг. 2. Процентно участие на лекарствените продукти (ЛП) и хранителните добавки (ХД) в общия обем на продажбите (опаковки) на продукти, съдържащи жълт кантарион, за периода 2014 – 2016 г.

В Таблица 4 продажбите на лекарствени продукти и хранителни добавки са представени в стойностно изражение. За 2014 г., 2015 г. и 2016 г. стойността на продадените комбинирани продукти е съответно 33.4 пъти, 30.6 пъти и 20.6 пъти по-висока от тази на монопродуктите.

Таблица 4. *Обща стойност (по цени на търговец на едро) на продадените лекарствени продукти (ЛП) и хранителни добавки (ХД), съдържащи жълт кантарион, за периода 2014 – 2016 г.*

Година	Обща стойност на ЛП (лв.)	Обща стойност на ХД (лв.)
2014	1353.46	40.5
2015	1514.15	49.5
2016	1750.72	85.5

На базата на данните за продадените опаковки от лекарствени продукти и хранителни добавки (Таблица 3) и на стойността на продажбите (Таблица 4) е определена средната цена на продадена опаковка от лекарствен продукт и от хранителна добавка (по цени на търговец на едро) за всяка от трите проучвани години. Данните са представени в Таблица 5.

Таблица 5. *Средна цена (на търговец на едро) на съдържаща жълт кантарион продадена опаковка от лекарствен продукт (ЛП) и хранителна добавка (ХД) за периода 2014 – 2016 г.*

Година	2014	2015	2016
Средна цена на продаден ЛП (лв.)	11.01	11.22	11.67
Средна цена на продаден ХД (лв.)	4.50	4.50	4.50

Вижда се, че средната цена на хранителна добавка е между 2.4 и 2.6 пъти по-ниска от тази на лекарствен продукт.

Обсъждане

Жълтият кантарион (*Hypericum perforatum*) е една от най-популярните билки в България. Чаят от жълт кантарион, както и стандартизираният екстракт имат седативен ефект, повишават настроението и лекуват депресивни състояния. В народната медицина жълтият кантарион се използва и за по-бързо заздравяване на рани и изгаряния, за подобряване на работата на сърцето и облекчаване на менструалните болки. На фармацевтичния пазар в България жълтият кантарион присъства под формата на лекарствени продукти и хранителни добавки. Проучването, направено в 19 аптеки в гр. Варна, показва, че средната продажба на продукти, съдържащи жълт кантарион, за 2014 г., 2015 г. и 2016 г. в аптека е доста ниска – съответно 7, 8

и 9 опаковки годишно при сравнително постоянна средна цена на търговец на едро.

В трите проучвани години се установява постепенно повишаване на продажбата на продукти, съдържащи жълт кантарион. Това може да се обясни с увеличено предписване във връзка със зачестяване на тревожно-депресивните разстройства.

Преобладават продажбите на лекарствените продукти, съдържащи жълт кантарион, независимо че цената на хранителните добавки е значително по-ниска. Това е добра закономерност. Препоръчително е жълтият кантарион да се употребява по лекарско предписание, тъй като може да участва в множество лекарствени взаимодействия. Основният механизъм на действие на билката е инхибиция на обратното поемане на невротрансмитери. При приемане на съдържащи жълт кантарион продукти трябва внимателно да се използват или да се избягват лекарства с подобен механизъм на действие (например други антидепресанти) поради риска от серотонинов синдром. Този синдром се характеризира с хипертония, тремор, хипертермия, диария, възбуда и кома.

Освен това жълтият кантарион индуцира чернодробните лекарства-метаболизиращи ензими (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2) и лекарствения ефлуксен транспортер Р-гликопротеин. Това води до намаляване на ефекта на лекарства като дигоксин, антикоагуланти, теофилин и други (5).

Изводи

На фармацевтичния пазар в България жълтият кантарион се предлага под формата на лекарствени продукти и хранителни добавки. През проучвания период 2014 – 2016 г. има постепенно повишаване на продажбите на продукти, съдържащи жълт кантарион, както в брой опаковки, така и в стойност. Независимо от по-високата цена на лекарствените продукти, тяхната продажба многократно превишава продажбата на хранителни добавки.

Литература

1. Е аптека Фрамар. Available from: <http://www.framar.bg>
2. Arokiyaraj S, Balamurugan R, Augustian P. Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011; 1 (5): 386-390.
3. Cecchini C, Cresci A, Coman MM, Ricciutielli M, Sagratini G, Vittori S, Lucarini D, Maggi F. Antimicrobial activity of seven *Hypericum* entities from central Italy. *Planta Medica*. 2007; 73 (6): 564-566.
4. Crupi R, Mazzone E, Marino A, La Spada G, Bramanti P, Battaglia F, Cuzzocrea S, Spina E. *Hypericum perforatum* treatment: effect on behaviour and neurogenesis in a chronic stress model in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 11 (1): 7.
5. Dennehy CE, Tsourounis C. Dietary supplements and herbal medications. In: Katzung BG, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology 13th Ed. Mc Graw Hill Education Lange*; 2015. p. 1094-1107.
6. Patočka J. The chemistry, pharmacology, and toxicology of the biologically active constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *Journal of Applied Biomedicine*. 2003; 1: 61-70.
7. Prakash DJ, Arulkumar S, Sabesan M. Effect of nanohypericum (*Hypericum perforatum* gold nanoparticles) treatment on restraint stress-induced behavioral and biochemical alteration in male albino mice. *Pharmacognosy Research*. 2010; 2 (6): 330-334.
8. Richard AJ, Amini ZJ, Ribnick DM, Stephens JM. St. John's Wort inhibits insulin signaling in murine and human adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012; 1822 (4): 557-563.
9. Sarris J. St. John's Wort for the treatment of psychiatric disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 2013; 36 (1): 65-72.
10. Stojanović G, Pordević A, Šmelcerović A. Do other *Hypericum* species have medical potential as St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)? *Current Medicinal Chemistry*. 2013; 20 (18): 2273-2295.
11. Sýntar IP, Akkol EK, Yilmazer D, Baykal T, Kirmizibekmez H, Alper M, Yeşilada E. Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 127 (2): 468-477.
12. Tanideh N, Nematollahi SL, Hosseini SV. The healing effect of *Hypericum perforatum* extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in rat. *Annals of Colorectal Research*. 2014; 2 (4): e25188.
13. Velingkar VS, Gupta GL, Hegde NB. A current update on phytochemistry, pharmacology and herb-drug interactions of *Hypericum perforatum*. *Phytochemistry Reviews*. 2017; 1-20.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.
Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия,
Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
9002 Варна, ул. „Марин Дринов“ № 55
e-mail: stefkavk@yahoo.com

Mailing Address:

Prof. Stefka Valcheva-Kuzmanova, MD, PhD, DSc
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics,
Faculty of Medicine, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna
9002 Varna, 55, Marin Drinov Str.
e-mail: stefkavk@yahoo.com