

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 49. 421–426. 2005.



Az orbáncfűről – gyógyszerészeknek. 1. rész

Csupor Dezső, dr. Szendrei Kálmán és Csapi Bence*

Bevezetés

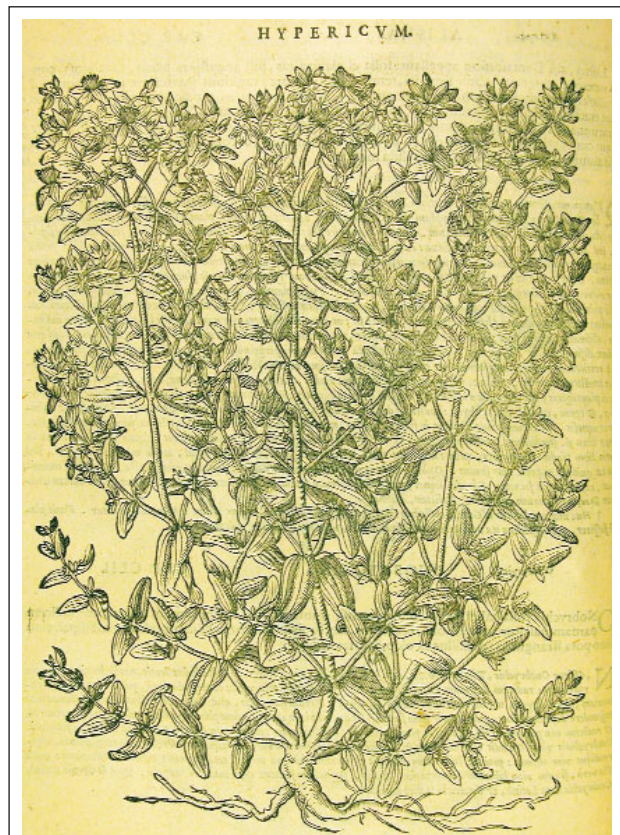
Két-három évtizeddel ezelőtt az orvosi gyakorlat által elismert és a terápiában hasznosított központi idegrendszerre ható növényi szerek két csoportba tartoztak: (1) izolált, markáns hatású, tiszta alkaloidok (morfin, efedrin, anyarozs alkaloidok) és (2) hiányosan jellemzett hatású ún. „míte”-szerek, mint a Valeriana, Humulus, Melissa és még néhány illóolaj-tartalmú gyógynövény. A szakirodalom egy része az utóbbiak közé sorolta az orbáncfűvet (*Hyperici herba*) is, bár a terápiás értékéről alkotott vélemény erősen megoszlott. Az utolsó két-három évtizedben a kör több jelentős gyógynövénnyel bővült. Ezek közé tartozik ma már kétségkívül a *Hypericum*, a Ginkgo, a *Tanacetum parthenium*, a *Vitex agnus-castus* és a legutóbbi hírek szerint újra a *Cannabis* is [1, 2]. A kör bővülésével egyre változatosabbá válik alkalmazásuk is; kiterjed cerebrovaszkuláris, migrénelenes alkalmazásokra, a szklerózis multiplex és más idegi eredetű panaszok kezelésére.

Az orbáncfű tipikus példa a gyors változásra. A német fitoterápia legismertebb kézikönyve, a belgyógyász professzor *F. Weiss* által írt *Lehrbuch der Phytotherapie* korai kiadásai és a farmakognózia tankönyvek többsége a hetvenes évekig szinte egyáltalán nem, vagy csak nagyon bizonytalan utalásokkal említi a növény idegrendszeri alkalmazhatóságát. Alig 10 évvel később az összes jelentős szakkönyvben már ilyen indikációval szerepel. Közben a növény kémiai és farmakológiai kapcsolatos ismeretek nagyon jelentős változáson mentek át. Egyidejűleg nőtt az orbáncfűkészítmények száma, s ez a folyamat ma is tart.

Magyarországon hasonló folyamat zajlik, bár az első orbáncfűkészítmények idegrendszeri alkalmazására nálunk később jelentek meg. Ma naponta hallhatunk, olvashatunk az írott vagy elektronikus médiában az orbáncfűről, vagy valamelyik orbáncfűkészítményről. Ez egy olyan országban történik, ahol a hivatalosnak tekinthető epidemiológiai adatok szerint a felnőtt lakosság 10–30%-a szenved a depresszió enyhe vagy súlyosabb formáiban és – ha a közölt adatoknak hinni

lehet – az érintettek száma látványos ütemben nő. Ezzel párhuzamosan, drámai ütemben növekszik a szintetikus (triciklusos és SSRI-típusú) antidepresszánsok fogyasztása [3]. Érthető tehát az orbáncfűkészítményeket forgalmazók növekvő médiajelenléte, aktivitása. Ugyanakkor ismereteink szerint a mai napig egyetlen részletesebb ismertető közlés jelent meg a növényről a Családorvosi Fórum c. szaklapban [4]. Pedig az orbáncfű ma egyike azoknak a gyógynövényeknek, amelyekkel a külföldi szakirodalom a legtöbbet foglalkozik.

Sorozatunknak ebben a számában kísérletet teszünk ennek a hiánynak a részbeni pótlására azzal, hogy tömör formában bemutatjuk az orbáncfűvel kapcsolatban azokat a kémiai, kísérletes farmakológiai és klinikai bizonyítékokat, amelyek indokolják a drog és készítményei rendkívüli népszerűségét. Áttekintjük a gyógyszer-tári (és azon kívüli) forgalomban lévő orbáncfűvet



Petrus Andreas Matthiolus: Commentarii in VI libros Pedacii Dioscoridi Anazarbei de medica materia. Venetiae, Valgrisius. 1583.

* A szerzők köszönetüket fejezik ki a Kalocsai Főszékesegyház Könyvtárának és dr. *Grabarits Istvánnak* a dolgozathoz rendelkezésre bocsátott színes képanyagért, dr. *Horányi Tamásnak* (Béres Rt.) a hazai kereskedelmi adatokért és dr. *Babulka Péternek* az értékes irodalmi forrásokért.

tartalmazó gyógyszer-specialitások, gyógytermékek és egyéb készítmények leírását, alkalmazhatóságukat, alkalmazásuk korlátait és kitérünk a terápiás értékükkel kapcsolatos vitákra, kérdőjelekre is.

Hogyan lett az orbáncfűből növényi antidepresszáns?

Az orbáncfű orvosi alkalmazásának fejlődése sok tekintetben hasonlít más jelentős gyógynövényekéhez, mégis különösnek mondható. A legtöbb fontos gyógynövény használata évszázadokra nyúlik vissza. Így van ez az orbáncfű esetében is. Az évszázados laikus és orvosi tapasztalatok ellenőrzése, az igazolások (és cáfolatok) ebben az esetben is hosszú folyamatban valósultak meg; ez a folyamat még ma is tart. Amiben mégis sajátos az orbáncfű, mint gyógynövény története, az a korai (külsőleges) és a mai (ideggyógyászati) terápiás alkalmazás jelentőségének megváltozása és a változásban szerepet játszó tudományos eredmények és egészségügyi okok.

Írott orvosi és etnobotanikai források szerint a közönséges gyomként ismert növényt bizonytalan időktől alkalmazták Európa egyes területein gyógyászati célokra, elsősorban sebek és zúzódások kezelésére. Erre utal a magyar „orbáncfű” elnevezés is. Középkori használatát misztikus célokra (gonosz szellemek és rontások elűzésére) a mai ideggyógyászati alkalmazás előfutárának tekinthetjük. A múlt század első felében a hatékony sebgyógyító gyógyszerek (szulfonamidok, majd antibiotikumok) megjelenésével sokat veszített gyógyászati súlyából. Jószorival csak a gyógyszerári manuálisok szintjén maradt fenn bőrgyógyászati alkalmazásra az intenzív piros színű gyógynövénykészítmény, a „János-olaj”. Belsőleges használata a legkülönbözőbb célokra (antibakteriális, vizelethajtó, fűregéző stb.) szintén visszaesett, ugyanakkor egyes országokban az orvosok

továbbra is alkalmazták az orbáncfű teáját és szeszes kivonatait „idegbántalmakra”, „enyhe nyugtató”-ként, „túlzott intellektuális terhelések által kiváltott nyugtalanság, álmatlanság, sőt neurózis” kezelésére [5]. A korszerű idegrendszeri gyógyszerek (altatók, nyugtatók, szorongásoldók, antidepresszánsok, antipszichotikumok stb.) megjelenésével a század közepétől ezek az alkalmazások is csak a szórványos orvosi hagyományok szintjén maradtak fenn több évtizeden át. Érdeemes egy pár adat segítségével követni, hogyan alakult az orbáncfű idegrendszeri alkalmazhatóságával kapcsolatos felfogás a múlt század végéig (**I. táblázat**).

A táblázatban kronológiailag követve az idegrendszeri ajánlásokat jól látható a korai adatok bizonytalansága, pontatlansága (többnyire Madaus 1938-as közlése alapján), majd a nyolcvanas évektől mindenütt megjelenik az antidepresszáns hatásra történő utalás. Ez lényegében a megélenkülő kísérletes farmakológiai és humán klinikai vizsgálatokkal, valamint a növény hatóanyagairól alkotott felfogás változásával függött össze (lásd a következő fejezetekben). A depresszió receptor szintű értelmezése és az egyre érzékenyebb, gyorsabb és specifikusabb vizsgálati technikák lehetősége nyitotta meg az utat az orbáncfűkivonatok és a hatóanyagok összetett hatásmechanizmusának megismeréséhez, kvalitatív, majd kvantitatív értékeléséhez. Ezekhez a kutatásokhoz viszont az egyre intenzívebb antidepresszáns kutatás-fejlesztés és ezen keresztül a német és francia nagy gyógynövény-feldolgozó cégek növekvő érdeklődése, anyagi támogatása adta az alapot. Ettől kezdve a korábbi bőrgyógyászati szerek (a vörös színű orbáncfű-, János-, János-olaj) helyét fokozatosan átvették a belsőleges alkalmazásra szánt, egyre korszerűbb készítmények, amelyek már standardizált extraktumokat tartalmaznak. Ezeket határozottabb, pontosabb terápiás ajánlások kísérik: előbb hangulatzavar, nyugtalanság, ideges feszültség, majd lehangoltság, depresszió jelenik meg az ajánlási terminológiában. Ma már viszonylag ritkán alkalmaz-

mazzák a Hyperici herbát önmagában, vagy más gyógynövényekkel kombinálva teaként, helyette feldolgozott és gyógyszerként regisztrált készítmények egész sora jelent meg. Ezzel tehát alapvetően megváltozott a növény szerepe a gyógyszer-előállításban és alkalmazása a terápiában. A jelentéktelen, főleg bőrgyógyászatban alkalmazott gyógynövényből tíztizenöt év alatt a fejlett világ egyik legjelentősebb gyógyszeripari nyersanyaga lett.

Az orbáncfű mai jelentősége a terápiában

A J. Grünwald 1999-ben közölt piac-elemzéséből vett grafikon (**I. ábra**) szemlélteti az orbáncfűkészítmények világszerte forgalom növekedésének páratlan ütemét az 1990-es években. Ebben az időszakban a készítmé-

I. táblázat

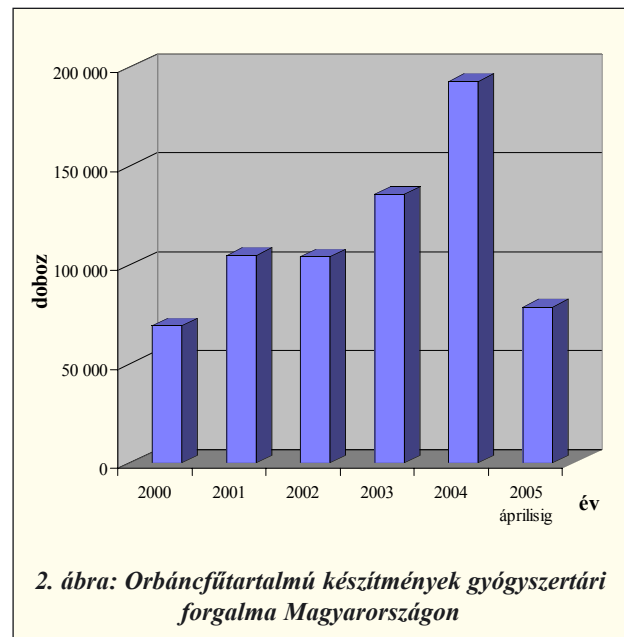
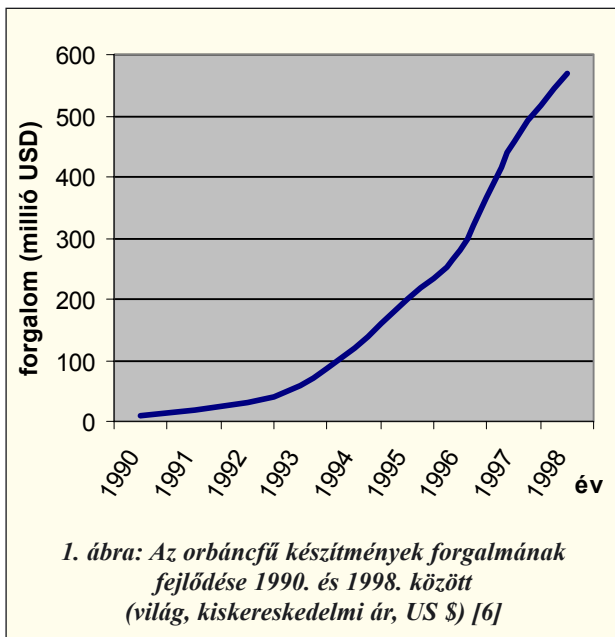
Az orbáncfű idegrendszeri indikációi a múlt század második felében (néhány kézikönyv alapján)

Külföldi források

Steinegger, E. – Hansel, R., 1972.	nincs idegrendszeri ajánlás
Weiss, R. F., 3. kiadás, 1974.	nincs idegrendszeri ajánlás
Weiss, R. F., 5. kiadás, 1982.	„Phyto-Antidepressivum”

Hazai források

Varró A. B., 1941.	az idegállomány sérülés okozta zavarainál, szellemi kimerültségnél
Augusztin B. – Jávorka S. – Giovannini R. – Rom P., 1948.	nincs idegrendszeri ajánlás
Halmaj J. – Novák I., 1963.	idegbántalmakra
Verzárné Petri G., 1982.	neurózisok (népgyógyászat) antidepresszív hatású
Verzárné Petri G., 1999.	antidepresszáns, a triciklusos antidepresszánsokhoz áll közel



nyek forgalma 50–90%-os éves növekedéssel az 1990-es alig 10 millió USA-dollárról 1998-ra 570 millió dollár értéket ért el, s ezzel egyike volt az öt vezető gyógynövénynek a fejlett világ gyógyszerpiacán. A fogyasztás növekedése valamennyi európai országban jelentős volt. Egyedül Németországban 250 millió dollár értékben mintegy 110 millió napi dózis készítmény került gyógyszerári forgalomba, az Egyesült Államokban a forgalmi érték (gyógyszeráron keresztül és azon kívül) 210 millió dollár volt [6]. A trend azóta is növekvő és újabb régiókban, országokban is hasonló trendet észleltek azóta.

Bár az orbáncfűkészítmények, mint antidepresszánsok nálunk csak később jelentek meg (az első gyógytermék 1989-ben, az első gyógyszer 1999-ben), gyógyszerári forgalmuk az utolsó hat évben dinamikusán nőtt (**2. ábra**). Gyógyszeráron kívüli forgalmazási adatok sajnos nem állnak rendelkezésünkre. A **2. ábra** együtt tartalmazza a gyógyszer-specialitások és gyógytermékek forgalmazási adatait csomagolási egység/évben. Megállapítható, hogy a magyar fogyasztás – legalábbis a gyógyszerárakon keresztül – még messze elmarad a nyugat-európai, elsősorban a németországitól, de egyenletesen növekvő.

A gyógyszerként regisztrált orbáncfűkészítmények vezető gyártói német és svájci cégek (Bayer, Zeller, Lichtwer Pharma), de más jelentős gyógyszergyártók (pl. SanoPharm, Svédország) is állítanak elő készítményt a növényből. A megelőző időszakban már gyártó német és más európai cégek (pl. Schwabe, Stada) is tovább növelték ebben az időszakban a gyártási volumeneket és a gyártott készítmények számát, változatosságát.

Tulajdonképpen az orbáncfű hatása, klinikai alkalmazása egyedülállóan tekinthető a növényi anyagok között. Mind az európai, mind más kontinensek orvoslása több olyan növényt ismer és alkalmaz, amelyeket enyhe idegrendszeri nyugtatónak, elalvást segítőnek tartanak. Ugyanakkor egyetlen más növényvel kapcsolatban sem

dokumentáltak eddig hasonló (az enyhe depresszió tüneteit enyhítő) terápiás tulajdonságokat, alkalmazási lehetőségeket. Tudva azt, hogy az orbáncfűvet is hosszú ideig elsősorban „megnyugtató” drognak, sőt trankvillánsnak tartották, és csak később derült fény a hatás(ok) pontosabb természetére, hasonló értékű szerek felismerése nem zárható ki a ma nyugtatóként alkalmazott, egzotikusnak számító gyógynövények között sem.

Az orbáncfűkészítmények gyógyszerre válása jellemző módon nem minden fejlett országban történt meg egyformán. Regisztrációs státuszuk és a forgalmazási körök, feltételek nagyon változatos képet mutatnak. A kép Európában sem egységes: Írországon receptkötelesek, a vezető Németországban, Svájcban és Ausztriában felírás esetén térítésben is részesültek, míg a többi országban recept- és térítésmentes OTC gyógyszernek számítanak. Ugyanakkor az Egyesült Királyságban és az Egyesült Államokban étrend-kiegészítőként forgalmazzák ezeket a készítményeket.

Az orbáncfű szerepel homeopátiás gyógyszerekben is, elsősorban különböző idegrendszeri eredetű panaszokra történő ajánlásokkal [7, 8].

Magyarországon a kép bonyolultabb, mint a legtöbb európai országban, mert a már regisztrált, külföldön gyártott orbáncfű gyógyszer-specialitásokon kívül több hazai eredetű gyógyhatású termék és újabban étrend-kiegészítő is forgalomban van. Sok jel mutat arra is, hogy a szabályosan engedélyezett termékeken túl olyanokat is forgalmaznak, amelyek nem rendelkeznek az ajánlásoknak megfelelő forgalmazási engedéllyel.

A növény jelentősége tükröződik a vele foglalkozó nagy számú tudományos és népszerűsítő közlésben is; a PubMed adatbázis által szemlészett folyóiratokban az 1995–2004. közötti időszakban 958 orbáncfűvel kapcsolatos közlés jelent meg [9], és 2003-ban megjelent egy, a Hypericummal foglalkozó könyv is [10].

Ha figyelembe vesszük, hogy ma a depresszióra ható szintetikus szereknek milyen nagy választéka áll az orvosok (és a betegek) rendelkezésére, akkor szinte páratlanul tekinthető az, hogy pl. Németországban a leggyakrabban felírt szerek közé tartoznak az orbáncfű-készítmények. Sajátos módon ebben szerepe van annak, hogy az újabb antidepresszánsok esetében egyre erőteljesebb klinikai hatékonyságra törekednek a gyártók (minél kedvezőbb mellékhatásprofil mellett), ugyanakkor az orbáncfű-készítmények éppen a depresszió enyhébb formáiban jelentenek terápiás lehetőséget, kiegészítést az orvos és beteg számára.

Tudományos alapok

A növényi nyersanyag, feldolgozás

A növény Európa több országában jelentős vadon előforduló állományokat képez és hosszú ideig ezek szolgáltatták a herba drogot a teához és más készítményekhez. A mennyiségi és főleg minőségi igény olymértékben megnőtt az elmúlt tíz év alatt, hogy a gyógyszergyárak ma főleg kultúrában termesztett növényi anyaggal dolgoznak. Csak így biztosítható a szükséges drogmennyiség és a viszonylag állandó kémiai összetétel. Több országban folyik intenzív nemesítő munka egyrészt rezisztensebb, másrészt herbában és hatóanyagban produktívabb, jól termesztendő *Hypericum*-fajták nemesítésére. A herbát közvetlenül a virágzás előtt, vagy a virágzás kezdeti időszakában géppel vágják (a növény évelő, így több éven át aratható) és azonnal szárítják, vagy frissen feldolgozzák (pl. homeopátiás készítményekhez).

Az orbáncfű kémiai összetétele, a hatásért felelősnek tartott fő tartalomanyagok relatív és abszolút mennyisége jelentősen függ a növény fajtájától, kémiai típusától, fejlődési fázisától és a drogkezelés módjától. Egyes hatóanyagok fényre és oxidációra érzékenyek, ezért a drog körültekintő bánásmódot igényel (pl. szárítás 30–40 °C-on direkt napfény kizárásával, tárolás és feldolgozás fénytől védve).

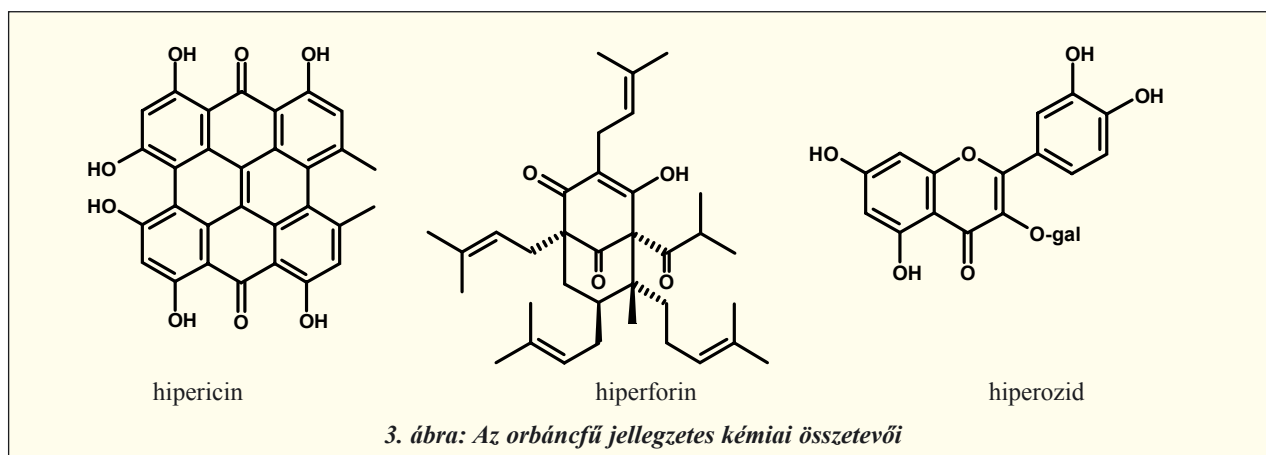
Miután az antidepresszáns hatás több, különböző oldékonyságú és stabilitású anyaghoz kötődik, az extrakciót ezek együttesére optimálják [11, 12]. A hatóanyagok gyenge stabilitása miatt a nyersanyag feldolgozását a szárítást követően a technikailag lehetséges legrövidebb időn belül elvégzik. A legtöbb gyári készítmény alapját vizes-alkoholos kivonat képezi, ebben viszonylag jól oldódik mindegyik fő hatóanyag. A kivonatot vagy kellő töménységre, vagy szárazra párolják és az így kapott koncentrátumot formulálják. Ma több cég forgalmaz standardizált extraktumot továbbfeldolgozásra.

Az orbáncfűre jellemző vegyületek

Az orbáncfű kivételes farmakológiai hatásáért tekintetben egyedülálló, illetve a fajra jellemzőnek tekinthető növényi anyagcseretermékek felelősek. Ezeket a XIX. század végétől kezdve fokozatosan ismerték meg. A növény kémiai vizsgálata azonban egészen a nyolcvanas évekig független volt az antidepresszáns hatás igazolására irányuló kutatásoktól, elsősorban a feltűnő, szemmel látható jellegzetességek vizsgálatára irányult. Ennek volt az eredménye a két sötét lila (oldatban vörös) színű diantron-származék, a hipericin és pszeudohipericin korai, majd ezt követően a nagyon jelentős mennyiségben jelenlévő sárga színű flavonolok, a hiperozid, a rutin és aglikonjuk, a kvercetin felfedezése. Ezekon kívül még sok további kémiai összetevőt írtak le a növényből, többségük három fő vegyületcsoportba sorolható: naftodiantron-származékok, flavonoidok és floroglucin-származékok (3. ábra és II. táblázat).

A naftodiantronok és a floroglucin-származékok a fajra jellegzetes anyagoknak tekinthetők, a fő flavonoidok (rutin, hiperozid, kvercitrin) viszont nagyon sok más növényben előfordulnak, gyakran jelentős mennyiségben. A II. táblázatból látható, hogy mindegyik jelentősebb anyag izolálása jóval megelőzte az antidepresszáns vizsgálatok kezdetét (lásd következő fejezetet).

Az irodalomban közölt kvantitatív adatokat látva megállapítható, hogy a naftodiantron-származékok



II. táblázat
Az orbáncfű legfontosabb kémiai összetevői (11–14)

Vegyületsorozat, felfedezés éve	Összmenyiség a friss növényben (%)	Részvétel az antidepr. hatásban
Naftodiantron-származékok hipericin, 1830/1911. pszeudohipericin, 1954.	0,03–0,3	+
Floroglucin-származékok hiperforin, 1975. adhiperforin	2–5%	+++
Flavonoidok hiperozid, 1938. kvercitrin rutin kvercetin	2–12%	++

koncentrációja rendszerint alacsony a drogban (a WHO monográfia és a most érvénybe lépő VIII. Magyar Gyógyszerkönyv egyaránt minimálisan 0,08% hipericintartalmat jelöl meg). Ugyanakkor mind a floroglucin-származék hiperforin és adhiperforin, mind a flavonoidok nagyon jelentős mennyiségben vannak jelen a jó minőségű drogban [11], és dokumentáltan lényeges szerepet játszanak az antidepresszáns hatásban is. Miután az irodalmi analitikai adatokból megállapítható, hogy a három anyagcsoport a különböző drogmintákban nem azonos mennyiségi arányban van jelen, meglepő, hogy a gyógyszerkönyvek és monográfiák megelégednek a szükséges hipericintartalom rögzítésével a drogban és a készítményekben.

Egy vagy több hatóanyag – Az antidepresszáns hatás értelmezése

Az orbáncfű idegrendszeri alkalmazásai komolyabb kísérletes bizonyíték és értelmezés nélkül maradtak egészen a nyolcvanas évekig. Könnyen belátható, hogy egy ilyen kémiai szempontból bonyolult összetételű, sokkomponensű „fito-trankvilláns” (ahogyan *Weiss professzor* nevezte), amelynek fajlagos hatása elmarad az addig ismert szintetikus szerekétől, nem volt alkalmas objektum a legtöbb rendelkezésre álló állatkísérletes modellvizsgálat számára. Az enzim- és receptorszintű egyszerű, gyors és minimális mennyiségű anyaggal elvégezhető farmakológiai vizsgálatok lehetősége változást hozott. Hamar bebizonyosodott, hogy az orvosok által betegeken gyakran észlelt „megnyugtató” hatás kísérletes modellekben is reprodukálható. Az első fontos bizonyítékot *Suzuki* 1984-ben közölt vizsgálatai szolgáltatták, amelyekben megállapították, hogy a hipericin monoaminoxidáz (MAO) gátló hatású [15]. Későbbi szerzők közölték, hogy ezek az eredmények csupán kvalitatív bizonyítéknak tekinthetők. A hipericint tartalmazó kivonat valóban MAO-A és MAO-B gátló, de a növény hipericintartalma túl alacsony és a tisztított hipericin MAO-

bénító hatása túl gyenge, nem lehet vele kielégítően értelmezni a kivonat hatékonyságát [16]. Az *in vitro* enzimgátláshoz szükséges (10 mikromólos) hipericin koncentráció emberben a szokásos terápiás viszonyok (dózisok) esetén nem alakulhat ki. A hipericin MAO-gátló hatásának kizárólagos szerepét az orbáncfű kivonatok terápiás hatékonyságában a későbbi klinikai vizsgálatok sem támasztották alá.

A fenti gondolatmenet elvezetett a hatást kifejítő anyagok keresésének következő szakaszához, a növényben jelentős mennyiségben található flavonoidok szerepének kísérletes vizsgálatához. *Cott* megállapította, hogy a *Suzuki* által alkalmazott hipericin kb. 80%-os tisztaságú volt, és bár a szennyezések jellege ismeretlen, számítógépes modellezések alapján *Höltje*, majd *Cracchiolo* arra a következtetésre jutott, hogy azok elsősorban flavonoidok lehettek [17, 18]. Egyes flavonoidok MAO-gátló és GABA-agonista tulajdonságáról több munkacsoport is beszámolt az irodalomban [19, 20]. Ezek az eredmények az orbáncfű esetében kvalitatív és kvantitatív értelemben is fontosak: kvalitatíve kiegészítik a MAO-gátló hatást a GABA-rendszerre irányuló aktivitással, kvantitatíve pedig azért fontosak, mert a flavonoidok összes mennyisége a növényben és a készítményekhez használt kivonatokban igen jelentős. Ezzel együtt egyes szerzők (pl. *Greeson*) még mindig azt hangsúlyozzák, hogy a kivonat és a gyógyszerkészítmények hatékonysága a flavonoidok jelenlétével sem nyer kielégítő magyarázatot¹ [21].

A növény harmadik nagyon jellegzetes kémiai anyaga, a hiperforin (és adhiperforin) részvételét az idegrendszeri hatásban hosszú ideig azért nem tartották valószínűnek, mert a hiperforin eléggé bomlékony, oxidációra érzékeny [22]. 1998-ban azonban *Chatterjee* csoportja megállapította, hogy a megfelelő körülmények mellett tárolt növényi nyersanyagban és extraktumokban a hiperforin nem bomlik jelentősen és különböző állatkísérletes modellekben a kivonatok hatásossága szoros korrelációban van a hiperforin- (és adhiperforin-) tartalommal [23, 24]. Ugyanez a kutatócsoport azt is megvizsgálta, hogy a hiperforin milyen hatással van a szinaptikus neurotranszmitter-újrafelvételre. Kiderült, hogy mikromólnál alacsonyabb koncentrációban is gátolja a szinaptikus térben a dopamin, a noradrenalin, a szerotonin, a γ -aminovajsav és a glutaminsav visszavételt és a gátlás nem kompetitív, nem specifikus, azaz bizonyos aminosavak újrafelvételét is gátolja [23, 25]. Ezeket az eredményeket a későbbi vizsgálatok megerősítették, s így újabb lendületet adtak a *Hypericum* hatóanyag-kutatásnak, amely a mai napig is tart (**III. táblázat**). *Müller* 2001-ben közölte, hogy a ter-

¹ Az orbáncfű hatáshordozó anyagainak hosszú időn át tartó keresése, a szakaszos előrehaladás egyáltalán nem szokatlan, szinte minden fontos gyógynövény esetében hasonló módon zajlott.

III. táblázat

Az orbáncfű antidepresszáns hatóanyagaival kapcsolatos mai felfogás kialakulása

A hipericin MAO-gátló hatású	Suzuki, 1984.
A hipericin önmagában nem lehet felelős a hatásért	Cott, 1997.
Flavonoidok feltételezett hatása	Höltje, 1993., Thiede, 1994., Upton, 1997., Cracchiolo, 1998.,
A hiperforin szerepe: nem specifikus visszavétel-gátlás	Chatterjee, 1998., Kaehler, 1999., Müller, 2001., Wonnemann, 2001.
A legújabb értelmezés: a komplex kivonat a leghatásosabb	Butterweck, 2002., Nöllder, 2002.

piás hatáshoz szükséges hiperforin-koncentráció már egyetlen dózis kivonat szájon át történő bevétele esetén is kialakul a vérplazmában [25]. Wonnemann és munkatársai megállapították, hogy az orbáncfű-flavonoidoknak nincs a hiperforinhoz hasonló hatása a neurotranszmitter-újrafelvételre [26].

A fenti vizsgálatok tehát bebizonyították, hogy az orbáncfű antidepresszáns hatásában jelentős szerepe van a floroglucin-származék hiperforinnak és adhiperforinnak. Amint azonban növényi kivonatok farmakológiai vizsgálata során nagyon gyakori, hamarosan az is kiderült, hogy a hiperforinon túl még további aktív komponensek is jelen kell legyenek, mert a hiperforin és hipericin eltávolítása az orbáncfű kivonatból nem szünteti meg teljes mértékben a hatást [27]. Ismét felmerült a gyanú, hogy a flavonoidoknak (például a rutinak) is szerepük lehet az összhatásban oly módon, hogy a másik két hatóanyagtípus biológiai hasznosulását kedvezően befolyásolni tudják [28].

A fentiekből megállapítható, hogy amint nagyon sok gyógynövénynél történt, az orbáncfű antidepresszánsként történő alkalmazásában is megelőzte a tudomá-

nyos igazolást a laikus, majd orvosi empiria. A kísérletes, majd klinikai igazolás csupán egy izgalmas bizonyítási eljárásnak tekinthető, amely még mindig nem biztos, hogy eljutott a végpontjáig. Az is tipikus, hogy az észlelt terápiás efféktust nem egyetlen hatóanyag, hanem több, kémiaileg eltérő szerkezetű és a hatásmechanizmusban is eltérő, egymás hatását kiegészítő tartalomanyag fejt ki. Az orbáncfűvel foglalkozó farmakológuscsoportok között ma ismét megerősödni látszik az a felfogás, hogy a növény és a kivonatok terápiás hatása és értéke nem magyarázható meg kizárólagosan egyetlen hatóanyaggal. A hiperforin szerepe ebben ma már megkérdőjelezhetetlen, de a hipericin és bizonyos flavonoidok szintén közrejátszanak benne. A hatás jellege szintén összetett, nem egyetlen, hanem több neurotranszmitteren keresztül érvényesül. Ebben az orbáncfű ugyanolyan összetett hatásmechanizmussal rendelkezik, mint egyes szintetikus antidepresszánsok [3].

A hatásért felelős anyagok ismeretének mai állása szerint tehát legalább három vegyület játszik jelentős szerepet a terápiás hatásban. Így ma már joggal elvárható lenne, hogy a kivonatok és a készítményeket ezen hatóanyagok mindegyikére standardizálják. A jelenlegi kompromisszumos megoldás háttérben valószínűleg a hipericin, mint standard könnyebb hozzáférhetősége és az egyszerűbb kvantitatív mérés lehetősége áll.

Kinetikai vizsgálatok

A növényi extraktumok komplex összetétele, a hatásért felelős anyag(ok) ismeretének hiánya a növényi gyógyszerek esetében gyakran megnehezíti korrekt kinetikai vizsgálatok végzését. Az orbáncfű ez alól kivétel, számos, állatokon és humán anyagon végzett vizsgálatban tanulmányozták standardizált kivonatokkal a hatóanyagok felszívódását, eloszlását és kiürülését [29, 30].

IRODALOM

Az 1–30. sz. irodalmat kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

D. Csupor, K. Szendrei and B. Csapi: *About St. John's wort – for pharmacists*

(Summary follow Part 2.)

