

Hypericum perforatum L. and its component Hiperforin in the treatment of various diseases

C. Matcovschi¹, V. Gonciar¹, *S. Matcovschi²

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, ²Department of Internal Medicine Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: sergiu.matcovschi@usmf.md. Manuscript received January 20, 2014; accepted April 05, 2013

Abstract

Background: St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) is a plant known and used since ancient times, but it has gained popularity in the past 20 years as a remedy effective in treating depression. Throughout the centuries St. John's Wort has been used to treat digestive disorders, helminthiasis, injuries, consequences of trauma, fever, snake bites, mental disorders and other pathologies. It was very popular until the advent of synthetic drugs. The effects of St. John's wort were "rediscovered" in the late 1970s – early 1980s by German doctors who ultimately approved St. John's wort as a prescription drug to treat depression. Since the adverse effects of synthetic antidepressants limited the use and acceptance by many patients, in the last two decades there has been an increased demand to alternative treatment of depression with drugs from *Hypericum perforatum* L. that have a high efficiency, as compared to synthetic antidepressants, but produce smaller adverse effects, and a lower rate of abandonment of treatment by patients. In this article some other effects of St. John's wort, including the effect of healing, antifungal, anti-inflammatory, antimycobacterial, antiviral etc are demonstrated. The most important active substance responsible for various pharmacological effects of St. John's wort is hyperforin.

Conclusions: Since hyperforin in its pure form is unstable, it is of great interest and importance to study the action of hyperforin extracted from flowers of St. John's wort of local flora of the Republic of Moldova in the laboratory of Scientific Center of Drug Investigation of Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, which presents the diethylammonium salt of hyperforin (hyperforin-diethylammonium) and is characterized by a good stability: in dry form it keeps unchanged at least one year and a half.

Key words: *Hypericum perforatum* L., St. John's wort, hyperforin.

Hypericum Perforatum L. și componenta ei Hiperforina în tratamentul diverselor maladii

Introducere

Hypericum Perforatum L., numită în popor și sunătoare, pojarăniță, buruiană de foc, floare de năduf sau crucea voinicului, este o plantă erbacee, perenă, cu flori galbene, care crește spontan pe câmpii și dealuri, la margine de drumuri și păduri și înflorește din iulie până în septembrie. Ea are miros aromat, balsamic, ușor rășinos și un gust amarui-astringent. Această plantă atinge o înălțime de 25-60 cm, are o tulpină lungă și ramificată, ușor lemnoasă în partea de jos, și înflorește în cime galben-aurii.

Hypericum Perforatum L. este o plantă cunoscută și folosită din antichitate, în special pentru uz extern, dar a obținut o popularitate sporită în Europa și SUA, în ultimii 20 de ani, ca remediu eficient în tratamentul dereglărilor psihice, în special al stărilor de depresie ușoară și moderată, conform Clasificării Internaționale a Maladiilor CIM-10 (ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) [11].

De-a lungul veacurilor, sunătoarea a fost utilizată pentru tulburări digestive, helminți, vindecarea rănilor, consecințelor traumatismelor, febră, mușcături de șarpe, dereglări psihice și alte patologii. A fost foarte populară până la apariția medicamentelor sintetice.

Folosirea *Hypericum Perforatum* L. în tratamentul diverselor maladii a fost documentată de medicii antici greci, care cunoșteau bine plantele, Hippocrates (cca. 460-377 î. Hr.), Theophrastus (cca. 372-287 î. Hr.), Dioscorides (cca. 40-90) și Galen (cca. 130-200) [11].

În sec. XIII, sunătoarea este menționată în lista de plante

medicinale de la Școala medicală din Salerno ca *Herba demonis fuga* sau „planta care alungă diavolul” [42].

Utilizarea sunătoarei în tratarea depresiei se datează din timpul lui Paracelsus, medic, botanist, alchimist, fizician, astrolog, teolog și filozof elvețian din perioada Renașterii (cca. 1493-1541), dar mulți autori cred că grecii antici au folosit această plantă pentru tratarea bolilor psihice pe care le etichetau ca fiind demonice [26]. Sunătoarea a fost remarcată pentru prima dată ca un remediu contra melancoliei și “neburniei” de botanistul, herbalistul, medicul și astrologul englez Nicholas Culpeper (1616-1654), în 1652 [23].

În 1597, J. Gerard [36], faimosul botanist englez, s-a referit la unguentul de sunătoare ca la cel mai bun și prețios remediu cu acțiune cicatrizantă. El scria că medicamentele pregătite din florile și semințele acestei plante sunt eficiente ca diuretice și contra calculilor din vezica urinară, iar frunzele sunt bune pentru a fi puse pe arsuri și răni și, de asemenea, contra ulcerelor purulente și murdare. Sunătoarea pe atunci era atât de populară, încât chirurgii o foloseau pe larg pentru curățarea rănilor și ea a fost inclusă în prima Farmacopee oficială din Londra (1618) [93]. N. Culpeper [23] a menționat, în 1652, proprietățile unice în vindecarea rănilor ale unguentului pe baza acestei plante. El a menționat, de asemenea, proprietățile benefice ale plantei împotriva înțepăturilor și mușcăturilor de animale veninoase.

Alte utilizări populare ale sunătoarei includeau tratamentul calculilor și ulcerărilor ureterelor [45], pentru terapia ulcerărilor rinichilor, a febrei, a helminților, icterului, gutei, reumatismului [38]. R. E. Griffith [39] a menționat că planta

poate fi aplicată în formă de ulei sau unguent pentru ulcere, tumori, și ca diuretic. Unul dintre primii și cei mai vestiți doctori, care au folosit sunătoarea, a fost Dioscorides, medic militar în armata împăratului roman Nero. El a recomandat-o pentru sciatică, arsuri, ca diuretic, pentru tratarea febrei periodice [41].

La sfârșitul anilor 1800, sunătoarea era administrată în maladii urinare, diaree, icter, menoragie, isterie, depresie și traumatisme. În ultimul timp, sunătoarea a fost utilizată ca remediu popular în tratamentul carcinomului ovarian, cancerului uterin, cancerului gastric, tumorilor limfatice, astmului bronșic, diareei, dizenteriei, neurasteniei, depresiei nervoase, isteriei, cataractei, rabiei, helmintozei, hemoragiilor, afecțiunilor urinare etc. [81].

Ea a fost utilizată pe larg în medicina populară din Germania pentru a depăși oboseala, indispoziția și depresia, ceea ce a cauzat necesitatea de a studia extractele de *Hypericum* în conformitate cu metodele științifice și obiective [42].

Efectele *Hypericum Perforatum* L. au fost „redescoperite” la sfârșitul anilor ‘70 și începutul anilor ‘80 de către medicii germani care, în cele din urmă, au aprobat sunătoarea ca un medicament de bază pentru tratamentul depresiei ușoare. Într-un scurt răstimp, sunătoarea a depășit orice alt medicament antidepressiv utilizat în Germania și rămâne a fi până în prezent un remediu terapeutic de importanță națională [26, 43]. Sunătoarea a început să fie folosită tot mai pe larg în Europa, în special în Germania, după ce a fost aprobată în 1984 de „German Commission E”, iar în 1999, această plantă a fost introdusă în Farmacopeea Europeană [11]. În 1998, vânzările preparatelor obținute din sunătoare au constituit 6 miliarde de dolari SUA [44].

Medicamentele obținute din *Hypericum Perforatum* L. au fost admise și pe piața SUA prin înregistrarea lor de către „Food and Drug Administration (FDA)” în 1994, iar suma vânzărilor din 1995 până în 1997 s-a majorat de la 20 de milioane, până la 200 de milioane dolari SUA [11]. În SUA, în 2002, s-au tratat cu preparate obținute din *Hypericum perforatum* L. 12% din populație [97].

În ultimul timp, interesul cercetătorilor s-a concentrat pe efectele antidepressive ale *Hypericum perforatum* L. Cu toate acestea, planta are și alte acțiuni, inclusiv acțiune cicatrizantă [76], antifungică [65], antiinflamatoare [50], antimicobacteriană [32], antivirală [79].

Efectul antidepressiv

Depresia este considerată o boală de vârf, în mare extindere la acest început al mileniului trei. Ea prezintă o stare patologică gravă, care se manifestă prin deprimare accentuată, tristețe, descurajare profundă și pesimism cronic, toate asociate cu neliniște și scăderea tonusului general de rezistență al organismului.

Depresia este una din cele mai frecvente probleme psihologice întâlnite în practica medicală. Organizația Mondială a Sănătății prognozează, că depresia severă va fi a doua principală cauză de invaliditate la nivel mondial, până în 2020 [97]. Aproximativ 75% din stările de depresie sunt de gravitate ușoară sau moderată și sunt tratate în instituțiile de acordare a

asistenței medicale primare. Majoritatea pacienților se află în plină activitate socială și ocupațională și au o vârstă cuprinsă între 25 și 50 de ani [48].

În tratamentul stărilor de depresie, cel mai des se recurge la psiho- și farmacoterapie. Dar, efectele adverse ale antidepressivelor sintetice limitează folosirea și acceptarea lor de mulți pacienți, îndeosebi, de cei ce necesită administrarea de durată a acestor medicamente. Nu sunt rare cazurile când bolnavii abandonează tratamentul cu medicamente sintetice peste câteva săptămâni de la debutul bolii. Tratamentul depresiei cu medicamente sintetice contemporane se încheie cu succes doar în 65-75% din cazuri și numai la 40-50% dintre pacienți starea psihologică se normalizează complet [48].

Deaceia, în ultimele 2 decenii, tot mai des se recurge la tratamentul de alternativă al pacienților depresivi cu preparate obținute din sunătoare, care au o eficacitate înaltă și produc puține efecte adverse.

Eficacitatea înaltă a *Hypericum Perforatum* L. i-a motivat pe mulți cercetători să caute și alte plante valoroase în tratamentul depresiei. Experiențe îndelungate au depistat numeroase preparate antidepressive naturale. S-a stabilit, că o serie de medicamente pe bază de plante par a fi promițătoare în managementul depresiei ușoare și moderate [27, 54]. Dar, unii autori exprimă un grad de scepticism în privința utilității acestor remedii [80].

Examinând studiile referitoare la 27 de medicamente pe bază de plante, J. Sarris [82] a ajuns la concluzia, că sunătoarea este una din cele mai eficiente în tratamentul anxietății și depresiei. La aceeași concluzie se ajunge și în altă lucrare a acestui autor, publicată mai recent [83]. Efectul sunătoarei în tratamentul depresiei este demonstrat și în experiențe pe animale [99], șoareci [6] și șobolani [63].

În prezent, nu există suficiente dovezi clinice solide pentru utilizarea altor medicamente pe bază de plante în tulburările psihice.

K. Linde și colab. [59] consideră, că dovezile actuale privind extractele de *Hypericum* sunt inconsecvente și confuze. Meta-analiza efectuată de ei, demonstrează că în unele studii, la pacienții internați care îndeplinesc criteriile pentru depresie majoră, extractele de *Hypericum* au efecte benefice minime, în timp ce alte studii sugerează că *Hypericum* și antidepressivele standarde, au efecte benefice similare.

Cu toate acestea *Hypericum Perforatum* L. rămâne cel mai eficace remediu, uimind și în prezent prin eficacitatea sa dovedită în diverse studii clinice [16].

Studiile preclinice efectuate pe animale sugerează că *Hypericum Perforatum* L. este eficace în trei sisteme majore biochimice relevante pentru activitatea antidepressivă, și anume inhibarea recaptării serotoninei, noradrenalinei și dopaminei în neuroni [68].

Comparată cu celebrul Prozac (fluoxetină), extractul de *Hypericum Perforatum* L. a demonstrat proprietăți antidepressive cel puțin egale, uneori mai mari decât ale acestuia. În studiul randomizat al lui M. Fava, și colab. [28], realizat în Massachusetts General Hospital din Boston, SUA, după metoda aleatorie, dublu-orb, au fost examinate 3 loturi de

pacienți, administrând 900 mg/zi de extract standardizat de sunătoare, 20 mg/zi de fluoxetină sau placebo, timp de 12 săptămâni. Evaluarea pacienților s-a efectuat în conformitate cu scara Hamilton (HAMD-17) a depresiei și a revelat scoruri mai joase ale gradului de depresie pentru pacienții tratați cu extract de *Hypericum Perforatum* L. comparativ cu cei care au administrat fluoxetină ($10,2 \pm 6,6$ față de $13,3 \pm 7,3$, $p < 0,03$). De asemenea, și ratele de remisiune (scorul pe scara Hamilton < 8) ale bolii au fost mai crescute la bolnavii care au primit hiperforină (38% față de 30% pentru fluoxetină și 21% pentru placebo). Ambele loturi tratate cu substanțe active (*Hypericum Perforatum* L. și fluoxetină) au demonstrat rezultate net superioare lotului care a luat placebo.

Substanța activă responsabilă de acțiunea farmacologică a sunătoarei este hiperforina, un fluoroglucinol care acționează asupra neurotransmișilor din creier prin mai multe mecanisme, cum ar fi: inhibarea recaptării serotoninei, dopaminei, noradrenalinei, dar și a GABA (acid gamma-aminobutiric) și glutamatului, creșterea concentrației intracelulare a sodiului și calciului în neuroni [9, 87, 97]. Cu toate că inhibarea recaptării este responsabilă, în cea mai mare parte, pentru efectul antidepressiv și alte mecanisme ar putea contribui, de asemenea, la exercitarea acțiunii globale antidepressivă [69]. După părerea lui K. Leuner și colab. [58], hiperforina reprezintă o substanță interesantă, dintr-o clasă nouă de medicamente antidepressivă.

Dar, nu se exclude faptul că și alte substanțe active (hipericina, pseudo hipericina, o gamă largă de flavonoide etc.) pot cauza o acțiune antidepressivă a sunătoarei [16, 17, 19].

O echipă de cercetători de la Pro Science Private Research Clinic GmbH din Linden, Germania, a efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe trei grupuri a câte 18 voluntari în fiecare pentru a determina efectele asupra electroencefalogrammei (EEG) a două extracte din sunătoare: hipericină și diferite cantități de hiperforină. Ei nu au observat niciun efect asupra EEG pentru hipericină, dar au găsit efecte asupra EEG, care corelau cu conținutul de hiperforină. Autorii consideră, că produsele din sunătoare, care conțin cantități mari de hiperforină au un efect protectiv asupra sistemului nervos central [84]. Această ipoteză a fost confirmată și într-un studiu experimental pe șobolani [25].

W. E. Muller și colab., [66] de la Department of Pharmacology, Biocenter University of Frankfurt, Germania, au comparat efectul hiperforinei cu cel al hipericinei și kaempferolului (alți componenți ai sunătoarei) asupra receptorilor adrenalinei și ai serotoninei în creier la șobolani. Autorii au constatat efectul hiperforinei asupra acestor receptori, în timp ce nici hipericina și nici kaempferolul nu au exercitat niciun efect asupra lor [66].

G. Laakmann și colab. [52, 53] au efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pentru a aprecia eficacitatea clinică și siguranța a două extracte diferite de sunătoare, cu care au tratat în condiții de ambulatoriu 147 de bărbați și femei, care sufereau de depresie ușoară sau moderată. În timpul perioadei de tratament de 42 de zile, pacienții au primit câte 1 comprimat de 3 ori pe zi de placebo, extract de *Hypericum* WS 5573 (300 mg, cu un conținut de 0,5% de

hyperforină), sau extract de *Hypericum* WS 5572 (300 mg, cu un conținut de 5% de hyperforină). Procesul de fabricare a ambelor preparate de *Hypericum* a fost identic, astfel încât ele diferă numai în ceea ce privește conținutul lor în hiperforină. Simptomele depresive au fost evaluate în zilele 1, 7, 14, 28, și 42, folosind Scala de evaluare Hamilton pentru Depresie (HAMD-17) și Scala de autoevaluare a Depresiei (Depression Self-Rating Scale) în modificarea von Zerssen. De asemenea, a fost evaluat gradul de severitate a bolii în zilele 1 și 42, utilizând Scala „Clinical Global Impression (CGI) scale”. Rezultatele obținute au demonstrat, că efectul terapeutic al sunătoarei în depresia ușoară și moderată depinde de concentrația de hiperforină în medicament. Rolul hiperforinei în tratamentul depresiei a fost demonstrat și în alte studii [10, 21] și confirmat mai târziu și de alți cercetători [94, 98].

Savanții germani A. Singer și colab. [87], de la Universitatea din Frankfurt, au demonstrat că hiperforina mărește concentrația intracelulară a sodiului în neuroni. Această creștere determină inhibarea transportorului responsabil de recaptarea serotoninei, cu apariția efectului antidepressiv. Blocarea transportorului nu este atât de intens ca în cazul antidepressivelor clasice, deaceia și efectele adverse sunt mai reduse. Până în prezent, hiperforina este singurul antidepressiv cunoscut care acționează în acest mod. Celelalte antidepressivă care inhibă recaptarea serotoninei, nu acționează asupra canalelor de sodiu.

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat pe 375 de pacienți, Y. Lecrubier și colab. [57] au investigat siguranța și eficacitatea antidepressivă a extractului hidroalcoolic de *Hypericum perforatum* SW 5570, administrat câte 300 mg, de trei ori pe zi. Bolnavii au fost examinați la debutul cercetării și după 1, 2, 4 și 6 săptămâni de tratament. Autorii au constatat, că preparatul evaluat are o siguranță înaltă și eficacitate mai mare decât placebo în tratarea depresiei ușoare și moderate.

În alt studiu multicentric, de asemenea dublu-orb, randomizat, placebo-controlat, efectuat de M. Gastpar și colab. [37] din Departamentul de Psihiatrie și Psihoterapie de la Universitatea din Essen (Germania), scopul a fost de a demonstra non-inferioritatea și siguranța extractului de *Hypericum* STW3-VI, administrat o dată pe zi, față de inhibitorul selectiv al recaptării serotoninei citalopram (20 mg) în tratamentul depresiei moderate. Cura de tratament a durat 6 săptămâni. Autorii au ajuns la concluzia, că eficacitatea extractului de *Hypericum* STW3-VI (900 mg), administrat o dată pe zi, nu este inferioară celei a citalopramului, administrat în doză de 20 mg/zi. Ambele preparate au avut o activitate net superioară în comparație cu placebo. Extractul de *Hypericum* STW3-VI a demonstrat și o mai bună siguranță și tolerabilitate în comparație cu citalopramul. Aceste rezultate au arătat, că extractul de *Hypericum* STW3-VI este o bună alternativă a antidepressivelor chimice în tratamentul ambulatoriu al pacienților cu depresie moderată.

K. Linde și colab. [60] au analizat datele despre eficacitatea sunătoarei, publicate în 29 de studii (total 5489 de pacienți), inclusiv 18 cercetări de comparație a extraselor de *Hypericum*

Perforatum L. cu placebo și 17 investigații de comparație a extraselor de *Hypericum Perforatum* L. cu antidepressive standard, sintetice. Concluziile autorilor au fost următoarele: datele disponibile sugerează, că extractele de *Hypericum* testate în studii a) sunt superioare față de placebo la pacienții cu depresie majoră, b) sunt la fel de eficiente ca și antidepressivele sintetice standard și c) au mai puține efecte adverse decât antidepressivele standard.

Într-un studiu prospectiv, efectuat pe un lot de 440 de pacienți cu depresie ușoară sau moderată, a fost apreciat efectul tratamentului de durată (52 de săptămâni) a unui extract standardizat de sunătoare, administrat în doză de 500 mg/zi. Scorul Hamilton al depresiei (HAMD), a scăzut de la valoarea inițială de 20,58 până la 12,07 peste 26 de săptămâni și până la 11,18 peste 52 de săptămâni. Rata efectelor secundare a fost mai mică decât la administrarea antidepressivelor standard [13].

R. Nahas și O. Sheikh [67] au trecut în revistă metodele complementare și alternative de tratament al tulburărilor depresive majore. Au fost selectate doar studiile relevante efectuate pe oameni. Autorii au ajuns la concluzia, că există dovezi convingătoare că sunătoarea este eficientă ca monoterapie, dar trebuie de ținut cont de posibilele interacțiuni ale plantei cu alte medicamente.

Sunătoarea este de obicei bine tolerată, cu efecte adverse minime din partea tractului gastro-intestinal, oboseală și fototoxicitate. În general, nu se recomandă pentru a fi utilizată în asociere cu alte antidepressive [62].

Povara cheltuielilor în creștere ce țin de îngrijirea sănătății psihice a populației dictează necesitatea obținerii informației cu privire la rezultatele clinice și economice ale utilizării medicamentelor complementare și alternative. O meta-analiză efectuată de D. Solomon și colab. [88] a studiilor randomizate, controlate, din perioada 1994-2010 a demonstrat, că preparatele din *Hypericum perforatum* L. sunt superioare față de placebo și la fel de eficiente ca și antidepressivele standard în tratamentul depresiei ușoare și moderate. Un avantaj clar față de antidepressivele chimice îl constituie frecvența redusă a efectelor adverse și ratele mai mici de abandonare a tratamentului de către pacienți, precum și raportul cost-eficiență optimal. Cel mai important risc, asociat cu utilizarea sunătoarei, îl prezintă interacțiunile posibile cu alte medicamente, dar el poate fi atenuat prin folosirea extractelor cu conținut scăzut de hiperforină. Deoarece costurile indirecte, cauzate de depresie, sunt de cinci ori mai mari decât costurile directe de tratament și ținând cont de creșterea prețurilor antidepressivelor farmaceutice, costul relativ scăzut al extractului de *Hypericum perforatum* L. îl face important din punct de vedere economic în terapia depresiei ușoare și moderate [88]. Acest fapt poate avea un rol important în tratamentul pacienților, care nu-și pot permite antidepressive standard sau care nu le pot tolera din cauza efectelor adverse [35].

Conform datelor S. Lawvere și M. C. Mahoney [56] de la Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, preparatele standardizate ale extractelor de sunătoare sunt disponibile la prețuri de la 10 până la 25 de dolari SUA pentru o lună de

tratament. Dar, este important să știm, că nu toate produsele din sunătoare sunt standardizate.

Efectul antiinflamator, regenerativ și cicatrizant

Hypericum perforatum L. a fost folosit mult timp cu succes ca un remediu pentru cicatrizarea rănilor și accelerarea vindecării arsurilor. Efectul lui poate fi explicat parțial prin acțiunea sa antibacteriană [81]. Tinctura obținută din flori și frunze proaspete ale acestei plante medicinale s-a dovedit mai eficientă, atunci când a fost administrată oral la șobolanii albi, decât aplicarea ei topică și mai eficientă decât *Calendula* (o altă plantă cu efect cicatrizant). În tratarea rănilor, epitelizarea a avut loc în 15 zile de tratament cu *Hypericum perforatum* L. și în 16,5 zile în lotul tratat cu *Calendula* [76].

Eficacitatea sunătoarei este confirmată și în cercetări clinice. Într-un studiu pe un lot de 24 de femei, cărora li s-a efectuat recent operații cezariene, s-a examinat acțiunea unui extract de ulei de *Calendula* în combinație cu *Hypericum perforatum* L. în proporție de 30:70, în comparație cu acțiunea extrasului din ulei de grâu. Pacientele tratate cu *Hypericum/Calendula* au prezentat o scădere mai mare (cu aproximativ 38%) a perimetrului plăgilor, comparativ cu pacientele din lotul martor (cu aproximativ 16%) [55].

Rezultatele studiului lui I. P. Sântar și colab. [91] au demonstrat, că părțile aeriene ale *Hypericum perforatum* L., plantă folosită pe larg în Turcia, contribuie la vindecarea plăgilor și au efect anti-inflamator.

N. Oztürk și colab. [72] explică activitatea cicatrizantă a *Hypericum perforatum* L. prin creșterea producției de collagen și activarea celulelor fibroblaste, care joacă un rol decisiv în vindecarea plăgilor.

Rezultatele studiului original, efectuat de E. J. Hunt și colab. [47] sugerează, că extractul de *Hypericum perforatum* L. inhibă producerea de radicali liberi în celule și țesuturi vasculare umane.

Este cunoscut faptul, că sunătoarea posedă și efect antiinflamator [70]. *Oleum Hyperici*, extractul uleios de sunătoare, este unul dintre cele mai vechi remedii populare, în mod tradițional utilizate în tratamentul topic al plăgilor, vânătăilor, ulcerelor, tăieturilor, arsurilor, hemoroizilor și, de asemenea, pe rol de antiseptic [3]. A. L. Miller [64] menționează, că sunătoarea este eficientă în vindecarea rănilor, având acțiune antiinflamatoare și analgezică.

Studiul efectuat de E. Tedeschi și colab. [92] demonstrează, că extrasele de sunătoare pot fi de perspectivă în tratamentul bolilor inflamatorii cronice. Despre efectul antiinflamator moderat al sunătoarei relatează și J. Barnes și colab. [8]. Folosirea *Hypericum perforatum* L., partea componentă esențială a căruia este hiperforina, în tratamentul simptomatic al inflamațiilor minore ale pielii și ca un suport în vindecarea rănilor minore a fost recunoscută și oficializată în Uniunea Europeană [77]. S. Sosa și colab. [89] au demonstrat în experiențe pe șoareci efectul antiinflamator la administrarea topică a *Hypericum perforatum* L. și ale unor componente ale plantei, inclusiv ale hiperforinei.

C. M. Schempp și colab. [86] au efectuat un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, monocentric,

pentru a aprecia eficacitatea unei creme, care conține *Hypericum*: extract standardizat de 1,5% de hiperforină (*verum*), în comparație cu *placebo* în tratamentul dermatitei atopice subacute. La 21 de pacienți care sufereau de dermatită atopică, cu evoluție ușoară sau moderată cu scorul SCORAD (The Scoring of Atopic Dermatitis) egal în medie cu 44,5, tratamentul cu *verum* sau *placebo* a fost aplicat de 2 ori pe zi în mod aleatoriu, pe partea stângă sau dreaptă a corpului. Pacienții au fost tratați timp de patru săptămâni. Optsprezece pacienți au încheiat studiul. Intensitatea leziunilor eczematoase s-au îmbunătățit pe ambele părți tratate. Cu toate acestea, *Hypericum*-crema a fost semnificativ superioară față de *placebo* la toate vizitele clinice (zilele 7, 14, 28) ($p < 0,05$). Colonizarea pielii cu *Staphylococcus aureus* a fost redusă atât cu *verum*, cât și cu *placebo*, indicând o tendință de activitate antibacteriană mai bună a *Hypericum*-cremei ($p = 0,064$). Toleranța pielii și compatibilitatea cosmetică a fost bună sau excelentă atât cu *Hypericum*-crema cât și cu *placebo*. Acest studiu arată o superioritate semnificativă a *Hypericum*-cremei, comparativ cu *placebo*, în tratamentul local al dermatitei atopice ușoare și moderate. Cu toate acestea, autorii consideră că eficacitatea terapeutică a *Hypericum*-cremei trebuie să fie evaluată în studii suplimentare pe un lot mai mare de pacienți și în comparație cu preparate terapeutice standarde (de exemplu cu glucocorticoizi) [86].

I. Arsić și colab. [3] au studiat efectul antiinflamator și antimicrobian al 3 creme din extracte de sunătoare de 15%, pregătite în conformitate cu prescripțiile medicinei tradiționale, pe bază de diferite uleiuri vegetale folosite ca extractant, și anume: de măslină, de palmier și ulei de floarea soarelui. Scopul a constat în estimarea oportunității aplicării dermatologice a acestor creme. Studiul a fost dublu-orb, randomizat. Rezultatele investigației au demonstrat efecte antiinflamatorii semnificative ale cremelor evaluate în tratamentul dermatitei iritante de contact.

A. Koeberle și colab. [49] au efectuat un studiu experimental pe șoareci și au ajuns la concluzia, că acțiunea antiinflamatoare a sunătoarei se explică prin proprietățile hiperforinei de suprimare a biosintezei de PGE_2 *in vitro* și *in vivo*, acționând în așa fel asupra sintezei microzomale de PGE_2 .

Proprietățile antiinflamatoare ale sunătoarei pot fi datorate efectelor sale inhibitorii asupra exprimării genelor pro-inflamatorii, cum ar fi genele ciclooxigenazei-2, interleukinei-6, și sintetazei de oxid nitric (iNOS) [92].

Sunătoarea este un inhibitor al Interleukinei-6 (IL-6), care este o citokină importantă, implicată în procesul inflamator [20]. În plus, s-a constatat că hiperforina inhibă ciclooxigenaza COX-1 și 5-lipooxigenaza (5-LO), enzimele-cheie în formarea de eicosanoide proinflamatorii. Hiperforina a fost de trei ori mai puternică decât aspirina, în capacitatea sa de a inhiba COX-1 și aproape echivalentă cu zileuton în capacitatea sa de a inhiba 5-LO. Hiperforina nu a inhibat semnificativ COX-2, 12-lipooxigenaza (12-LO) sau 15-lipooxigenaza (15-LO) [2]. Capacitatea sunătoarei de a inhiba 5-LO deschide perspectiva ei de a fi folosită în tratamentul astmului bronșic [31]. Alt mecanism, prin care sunătoarea

poate reduce inflamația, ar fi reducerea producerii sintetazei inductibile de oxid nitric (iNOS), care este mărită în fazele inițiale ale procesului inflamator [92].

Efectul antiinfecțios

H. L. Field și colab. [30] au revizuit cunoștințele ce țin de farmacologia, mecanismele de acțiune, precum și de eficacitatea terapeutică a *Hypericum Perforatum* L. Trecerea în revistă efectuată de acești autori arată, că cele mai multe dintre datele disponibile privind eficacitatea și siguranța sunătoarei implică utilizarea sa în tratamentul depresiei ușoare și moderate. Ei au demonstrat, că de rând cu utilizarea acestei plante în depresie, există rapoarte care sugerează posibile efecte terapeutice ale *Hypericum Perforatum* L. și în alte patologii, cum ar fi afecțiunile maligne, anumite infecții etc., dar acestea sunt preliminare pentru a-și permite scoaterea unor concluzii.

Cu toate acestea, sunătoarea este folosită topic pentru vindecarea rănilor de sute de ani, ținând cont de acțiunea sa antibacteriană exercitată de hiperforină [31]. Principalele ei componente sunt hipericina și hiperforina. Acești compuși organici sunt utilizați nu numai ca medicamente antidepresive, dar și în calitate de preparate antimicrobiene și antivirale [94].

N. A. Derbentseva, A. S. Robinovich [24] și B. E. Aizenman [1] au demonstrat eficacitatea *in vivo* și *in vitro* a preparatelor novoimanina și imanina (preparate antibacteriene obținute din *Hypericum perforatum* L.) împotriva infecțiilor *Staphylococcus aureus*, care s-au dovedit a fi mai eficiente decât sulfanilamidele.

C. M. Schempp și colab. au demonstrat, în 1999, că hiperforina posedă proprietăți antibacteriene împotriva *Staphylococcus aureus* multirezistent și bacterii gram pozitive [85].

I. Arsić și colab. [3] au demonstrat efectul antimicrobian al 3 creme din extracte de sunătoare de 15%, pregătite pe bază de uleiuri de măslină, de palmier și de floarea soarelui. *In vitro* aceste creme în concentrații minime de 1280 $\mu\text{g/mL}$, 2560 $\mu\text{g/mL}$ sau $> 2560 \mu\text{g/mL}$ au fost active contra majorității microorganismelor studiate, atât gram pozitive: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus canis*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Bacillus anthracis* și *Listeria monocytogenes*, cât și gram negative: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia rubidaea* și *Proteus mirabilis*, precum și *Candida albicans*.

V. Peeva-Naumovska și colab. [73] au evaluat efectele antibacteriene ale trei unguente, care conțin din *Hypericum perforatum* L. lipofil (30%, 40% și 50% *Hyperici oleum*), destinat pentru aplicarea cutanată sau vaginală, împotriva a șase tulpini bacteriene: *Streptococcus pyogenes* (două tulpini), *Streptococcus viridans*, *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Moraxella catarrhalis* și *Lactobacillus acidophilus*. Inhibarea creșterii bacteriene a fost înregistrată pentru toate tulpinile testate, cu excepția *L. acidophilus*, care este o parte din flora bacteriană vaginală normală. Acest studiu demonstrează că aplicarea vaginală a unguentelor evaluate nu distorsionează flora vaginală normală. Cum era și de așteptat, mărirea concentrației de *Hyperici oleum* în unguent a dus la creșterea efectului antibacterian al unguentului.

O serie de studii disponibile în literatura de specialitate demonstrează activitatea antibacteriană *in vitro* a extractelor obținute din părțile aeriene ale *Hypericum perforatum* L. și sprijină utilizarea acestor plante în medicina tradițională pentru a trata rănilor, afecțiunile cutanate și unele infecții [4, 14, 78].

C. Barbagallo și G. Chisari [7] au demonstrat, că solvenții organici sunt mai efectivi în extragerea de componente antibacteriene a plantelor de sunătoare decât apa.

Într-o încercare de a determina dacă există o dependență sezonieră privind activitatea antibacteriană a extraselor de sunătoare s-a demonstrat, că probele colectate în luna august au fost mai active decât cele colectate în iulie [12].

Un medicament utilizat pe scară largă în tratamentul vânătăilor, rănilor și arsurilor este uleiul de *Hypericum perforatum* L. (*Oleum Hyperici*), obținut prin macerarea florilor proaspete în ulei, expuse la soare timp de câteva săptămâni. Extractul de ulei este de culoare roșie strălucitoare, cu o fluorescență portocalie-roșie [81].

B. Gudžic și colab. [40] au demonstrat activitatea microbiologică a uleiului de *Hypericum perforatum* L. asupra microorganismelor testate (*K. pneumoniae*, *Salmonella enteridis*, *S. lutea* 9341, *S. aureus* 6538, *E. coli* 95, *B. subtilis* „S” și *B. subtilis* 841). Autorii nu au observat nicio activitate a preparatului față de *P. aeruginosa*.

O activitate puternică antibacteriană a *Oleum Hyperici* împotriva mai multor tulpini bacteriene a fost observată în unele studii [75].

Studii ale activității antimicrobiene a diferitelor componente ale sunătoarei au fost efectuate în India mai multe decenii în urmă [34]. Ele au permis izolarea unui principiu activ, numit hiperforină, care posedă proprietăți antibacteriene [85]. Structura sa chimică a fost elucidată în 1975 de N. S. Bystrov și colab. [18].

Hiperforina prezintă principalul constituent al preparatului antibacterian novoimanina [5].

I. Brondz și colab. [14] de asemenea au constatat, că hiperforina are proprietăți antibacteriene. B. Fiebich și colab. [29], A. Voss și P. Verweij [96] consideră, că efectul antibacterian al hiperforinei se manifestă la administrarea sa în doze mari.

J. Reichling și colab. [78], într-un studiu al activității antibacteriene al unui extract de *Hypericum perforatum* L. a raportat, că hiperforina a fost principiu activ antimicrobian. Hiperforina a demonstrat un efect excelent împotriva *S. aureus* metilino-rezistent.

P. Avato și colab. [4] au investigat proprietățile antimicrobiene ale părților aeriene ale *Hypericum perforatum* L. în diferite extracte (metanol, eter de petrol, cloroform și acetat de etil). Frațiunea de acetat de etil a fost cea mai activă. Creșterea microorganismelor a fost inhibată semnificativ de către hipericină, hiperforină și sarea sa de dicyclohexilammonium stabilă, iar flavonoidele păreau să fie complet inactive.

Analizând datele literaturii de specialitate ce țin de acțiunea antibacteriană a *Hypericum perforatum* L., Z. Saddiqe și colab. [81] au ajuns la concluzia, că planta are o lungă istorie de vindecare a rănilor, asociată de activitatea sa antibacteriană. Multe publicații demonstrează activitatea antibacteriană

a extractelor vegetale brute, cremelor și unguentelor care conțin aceste extracte. Extractele s-au dovedit a fi mai active împotriva bacteriilor gram pozitive decât împotriva bacteriilor gram negative. În plus, extractele alcoolice s-au dovedit a fi mai active decât soluțiile apoase. În ceea ce privește activitatea antifungică, sunătoarea este mai puțin studiată. Planta conține un spectru larg de compuși biologic activi. Cu toate acestea, în prezent, numai hiperforina și hipericina au fost identificate ca principalele componente antimicrobiene ale acestei plante. Deoarece preparatele tradiționale din plante (ceaiuri și tincturi), nu conțin hiperforină, persistă necesitatea de a studia aceste preparate pentru a determina ingredientele active aflate în ea.

În investigații efectuate *in vitro*, extractul de *Hypericum perforatum* L. demonstrează activitate antivirală, inclusiv și contra virusului HIV, deși nu au fost găsite dovezi despre această acțiune *in vivo* [64].

În literatura de specialitate există date și despre acțiunea antifungică a preparatelor obținute din extracte de *Hypericum perforatum* L. Recent, unele dintre ele au fost trecute în revistă de Z. Saddiqe și colab. [81].

Alte efecte farmacologice

Unii autori au raportat rezultate interesante cu privire la activitatea anticarcinogenică a hiperforinei [98]. C. Quiney și colab. [74] au calificat hiperforina drept o substanță fermă pentru dezvoltarea de noi molecule terapeutice în elaborarea medicamentelor pentru tratamentul diferitor boli, inclusiv al tumorilor maligne. Rezultatele studiului efectuat de F. Sun și colab. [90] au demonstrat potențialul antitumoral al hiperforinei. Conform cercetării acestor autori, sarea N, N-Diciclohexilamina de hiperforină prezintă un nou medicament antitumoral. G. Lorusso și colab. [61] consideră, că hiperforina oferă perspective de noi abordări terapeutice ale cancerului.

Există numeroase propuneri de a folosi sunătoarea în sindromul premenstrual [31], în tratamentul alcoolismului (ținând cont de efectul ei antidepresiv) [71], diverse dereglări somatice [95].

M. Franklin și colab. [33] au constatat creșterea concentrațiilor plasmatice de corticosteron la șobolani, după administrarea intraperitoneală a unei singure doze de extract de sunătoare (200 mg/kg), de hipericină (0,2 mg/kg) sau hiperforină (9,3 mg/kg).

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu *placebo*, în care au fost implicați 23 de adulți supraponderali sănătoși, subiecții care au administrat tratament cu sunătoare (900 mg pe zi), extract de *Citrus aurantium* (975 mg/zi) și cofeină (528 mg/zi), au pierdut în greutatea corporală semnificativ mai mult decât subiecții care au administrat *placebo* [22].

În alt studiu, de asemenea randomizat, dublu-orb, controlat cu *placebo*, în care au fost incluși 72 de alergători pe distanțe lungi și triatloniști, s-a demonstrat că cei care au luat vitamina E și sunătoare timp de 6 săptămâni, au manifestat o îmbunătățire a capacității de rezistență, în comparație cu subiecții care au luat doar vitamina E sau *placebo* [46].

N. Kumar și colab. [51] au constatat acțiunea antiagresivă a hiperforinei.

Concluzii

Sunătoarea (*Hypericum perforatum* L.) este una dintre plantele medicinale cele mai cunoscute pe parcursul a sute de ani și cele mai bine investigate, care poate fi folosită cu succes în tratamentul mai multor maladii. Cea mai importantă substanță activă responsabilă de diverse acțiuni farmacologice ale sunătoarei este hiperforina.

Deoarece hiperforina în forma sa pură este instabilă [81, 98], este de mare interes și importanță studiul acțiunii hiperforinei extrase din flori de sunătoare, din arealul Republicii Moldova, evaluate în laboratorul Centrului Științific în domeniul Medicamentelor al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, care prezintă sare de dietilamoniu a hiperforinei (hiperforină-dietilamoniu) și se deosebește printr-o bună stabilitate: în stare uscată se păstrează neschimbată cel puțin un an și jumătate.

References

- Aizenman BE. Antibiotic preparations from *Hypericum perforatum*. *Mikrobiologicheskii Zhurnal*. 1969;31:128-133.
- Albert D, Zundorf I, Dingermann T, et al. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol*. 2002;64:1767-1775.
- Arsić I, Zugić A, Tadić V, et al. Estimation of Dermatological Application of Creams with St. John's Wort Oil Extracts. *Molecules*. 2012;17(1):275-294.
- Avato P, Raffo F, Guglielmi G, et al. Extracts from St. John's Wort and their antimicrobial activity. *Phytotherapy Research*. 2004;18:230-232.
- Aveniurova EL. Effect of novoimanine on the cellular permeability indices of staphylococci. *Antibiotiki*. 1977;22(7):630-634.
- Bach-Rojecky L, Kalodjera Z, Samarzija I. The antidepressant activity of *Hypericum perforatum* L. measured by two experimental methods on mice. *Acta Pharm*. 2004;54(2):157-162.
- Barbagallo C, Chisari G. Antimicrobial activity of three *Hypericum* species. *Fitoterapia*. 1987;58:175-177.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53:583-600.
- Beerhues L. Hyperforin. *Phytochemistry*. 2006;57:2201-2207.
- Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two hyperforin-containing *hypericum* extracts in behavioral models. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(Suppl 1):22-29.
- Bilia AR, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: efficacy, safety and tolerability-an update. *Life Sci*. 2002;70(26):3077-3096.
- Borchardt JR, Wyse DL, Sheaffer CC, et al. Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2008;2:98-110.
- Brattström A. Long-term effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine*. 2009;16(4):277-283.
- Brondz I, Greibrokk T, Groth PA, et al. The relative stereochemistry of hyperforin – an antibiotic from *Hypericum perforatum* L. *Tetrahedron Letters*. 1982;23:1299-1300.
- Butterweck V. Mechanism of Action of St John's Wort in Depression. What is Known? *CNS Drugs*. 2003;17(8):539-562.
- Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, et al. Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sci*. 2003;73(5):627-639.
- Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13-14):356-361.
- Bystrov NS, Chernov BK, Dobrynin VN, et al. The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters*. 1975;32:2791-2794.
- Caccia S, Gobbi M. St. John's wort components and the brain: uptake, concentrations reached and the mechanisms underlying pharmacological effects. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):1055-1065.
- Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, et al. Interleukin-6 involvement in antidepressant action of *Hypericum Perforatum*. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(Suppl 1):S8-S10.
- Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, et al. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci*. 1998;63(6):499-510.
- Colker CM, Kalman DS, Torina GC, et al. Effects of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St John's wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr Ther Res*. 1999;60:145-153.
- Culpeper N. The English Physician, or an Astro-physical Discourse on the Vulgar Herbs of this Nation. London, England: Nathaniel Brook; 1652. cited: *Hypericum perforatum*. Monograph. *Altern Med Rev*. 2004;9:318-325.
- Derbentseva NA, Robinovich AS. Isolation, purification and study of some physicochemical properties of novoimanin. In: A. I. Solovyeva (Ed.). *Novoimanin Ego Lech. Svoistva*. Kiev: Naukova Dumka, 1968;15-18.
- Dimpfel W, Schober F, Mannel M. Effects of a methanolic extract and a hyperforin-enriched CO₂ extract of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) on intracerebral field potentials in the freely moving rat (Tele-Stereo-EEG). Pro Science Private Research Clinic GmbH, Linden, Germany. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(Suppl 1):30-35.
- Dugoua JJ, Mills E, Perri D, et al. Safety and efficacy of St. John's wort (hypericum) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13(3):e268-e276.
- Dwyer AV, Whitten DL, Hawrelak JA. Herbal medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of depression: a systematic review. *Altern Med Rev*. 2011;16(1):40-49.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):441-447.
- Fiebich B, Heinrich M, Langosch JM, et al. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's Wort. *Lancet*. 1999;354:777.
- Field H.L., Monti D.A., Greeson J.M., Kunkel E.J.S. St. John's Wort. *Int'l J Psychiatry in Medicine* 2000; 30(3): 203-219.
- Filandrinos D, Yentsch TR, Meyers KL. St. John's Wort. In: *Herbal Products. Toxicology and Clinical Pharmacology*. Second Edition. Edited by T. S. Tracy, R. L. Kingston. New Jersey: Humana Press Inc., 2007;71-95.
- Fitzpatrick FK. Plant substances active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics & Chemotherapy*. 1954;4:528-536. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(3):511-521.
- Franklin M, Chi JD, Mannel M, et al. Acute effects of LI 160 (extract of *Hypericum perforatum*, St John's wort) and two of its constituents on neuroendocrine responses in the rat. *J Psychopharmacol*. 2000;14(4):360-363.
- Gaind KN, Ganjoo TN. Antibacterial principle of *Hypericum perforatum* L. *Indian Journal of Pharmacy*. 1959;21:172-175.
- Gaster B, Holroyd J. St John's Wort for Depression. A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2000;160:152-156.
- Gerard J. The Herball or General History of Plantes. Imprinted by John Norton, London, 1597. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(3):511-521.
- Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of hypericum extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multi-centre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(2):66-75.
- Greene T. The Universal Herbal. London: Caxton Press, 1824. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(3):511-521.
- Griffith RE. Medical Botany. Philadelphia: Lea & Blanchard, 1847. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona AA review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol*. 2010;131(3):511-521.
- Gudzc B, Nedeljkovic JM, Dordevic S, et al. Composition and antimicrobial activity of essential oil of Hyperici Herb (*Hypericum perforatum* L.) from Vlasina region. *Facta Universitatis Series: Physics, Chemistry and Technology*. 1997;1:47-51.
- Gunther RT. The Greek Herbal of Dioscorides. Hafner Publishing Company, 1968. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the

- antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-521.
42. Gupta RK, Möller H-J. St. John's Wort, An option for the primary care treatment of depressive patients? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:140-148.
 43. Haller CA. St John's wort, depression, and catecholamines. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(5):393-395.
 44. Harrison P. Herbal medicine takes root in Germany. *CMAJ.* 1998;158(5):637-639.
 45. Hill J. The Family Herbal. C. Brightly, T. Kinnersley. Bungay, 1808. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-521.
 46. Hottenrot K, Sommer H-M, Lehl S, et al. The influence of vitamin E and extract from hypericum on the endurance capacity of competitors. A placebo-controlled double-blind study with long-distance runners and triathletes. *Deutsche seitschrift für Sportmedizin.* 1997;48:22-27.
 47. Hunt EJ, Lester CE, Lester EA, et al. Effect of St. John's wort on free radical production. *Life Sciences.* 2001;69:181-190.
 48. Keith SJ, Matthews SM. The value of psychiatric treatment: its efficacy in severe mental disorders. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(4):427-430.
 49. Koeberle A, Rossi A, Bauer J, et al. Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E2 Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E2 Formation in vivo. *Front Pharmacol.* 2011;2:7.
 50. Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK. Anti-stress activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian Journal of Experimental Biology.* 2001;39:344-349.
 51. Kumar N, Husain GM, Singh PN, et al. Antiaggressive activity of hyperforin: A preclinical study. *Drug Discov Ther.* 2009;3(4):162-167.
 52. Laakmann G, Deniel A, Kieser M. Clinical significance of Hyperforin for the efficacy of *Hypericum* extracts on depressive disorders of different severities. *Phytomedicine.* 1998;5(6):435-442.
 53. Laakmann G, Schüle C, Baghai T, et al. St. John's Wort in Mild to Moderate Depression: The Relevance of Hyperforin for the Clinical Efficacy. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31:54-59.
 54. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J.* 2010;9:42.
 55. Lavagna SM, Secci D, Chimentì P, et al. Efficacy of *Hypericum* and *Calendula* oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Farmaco.* 2001;56:451-453.
 56. Lawvere S, Mahoney MC. St. John's Wort. *Am Fam Physician.* 2005;72:2249-2254.
 57. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, et al. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1361-1366.
 58. Leuner K, Kazanski V, Müller M, et al. Hyperforin – a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB J.* 2007;21:4101-4111.
 59. Linde K, Berner M, Egger M, et al. St John's wort for depression. Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2005;186:99-107.
 60. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008;4. Art. No: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3.
 61. Lorusso G, Vannini N, Sogno I, et al. Mechanisms of Hyperforin as an anti-angiogenic angioprevention agent. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1474-1484.
 62. Mar C, Bent S. An evidence-based review of the 10 most commonly used herbs. *West J Med.* 1999;171(3):168-171.
 63. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences.* 2004;75:1021-1027.
 64. Miller AL. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Altern Med Rev.* 1998;3(1):18-26.
 65. Milosevic T, Solujic S, Sukdolak S. In Vitro Study of Ethanol Extract of *Hypericum perforatum* L. on Growth and Sporulation of Some Bacteria and Fungi. *Turkish Journal of Biology.* 2007;31:237-241.
 66. Muller WE, Singer A, Wonnemann M, et al. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. Department of Pharmacology, Biocenter University of Frankfurt, Germany. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(Suppl 1):16-21.
 67. Nahas R, Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can Fam Physician.* 2011;57(6):659-663.
 68. Nathan PJ. The experimental and clinical pharmacology of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *Molecular Psychiatry.* 1999;4:333-338.
 69. Nathan PJ. *Hypericum perforatum* (St John's Wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. *J Psychopharmacol.* 2001;15(1):47-54.
 70. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, et al. A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med.* 1998;7(6):523-536.
 71. Overstreet DH, Keung WM, Rezvani AH, et al. Herbal remedies for alcoholism: promises and possible pitfalls. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:177-185.
 72. Oztürk N, Korkmaz S, Oztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) on chicken embryonic fibroblasts. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007;111:33-39.
 73. Peeva-Naumovska V, Panovski N, Grdanovska T, et al. Formulations of St. John's Wort oil ointment and evaluation of its antibacterial effect. Available from: www.amapseec.org/cmapseec.1/Papers/pap_p067.htm (accessed la 22.01.2012).
 74. Quiney C, Billard C, Salanoubat C, et al. Hyperforin, a new lead compound against the progression of cancer and leukemia? *Leukemia.* 2006;20(9):1519-1525.
 75. Radulovic N, Stankov-Jovanovic V, Stojanovic G, et al. Screening of *in vitro* antimicrobial and antioxidant activity of nine *Hypericum* species from the Balkans. *Food chemistry.* 2007;103:15-21.
 76. Rao SG, Udupa AL, Rao G, et al. Wound healing activity of *Calendula officinalis* and *Hypericum*: two homeopathic drugs promoting wound healing in rats. *Fitoterapia.* 1991;62:508-510.
 77. Reinhard L. The HMPC monograph on *Hypericum*: Background, development, contents. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2010;160(21-22):557-563.
 78. Reichling J, Weseler A, Saller R. A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry.* 2001;34:S116-S118.
 79. Richer A, Davies DE. Effects of anthralin and hypericin on growth factor signaling and cell proliferation *in vitro*. *Biochemical Pharmacology.* 1995;50:2039-2045.
 80. Saeed SY, Bloch RM, Antonacci DJ. Herbal and Dietary Supplements for Treatment of Anxiety Disorders. *Am Fam Physician.* 2007;76(4):549-556.
 81. Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-521.
 82. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Phytother Res.* 2007;21(8):703-716.
 83. Sarris J, Kavanagh DJ. Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. *J Altern Complement Med.* 2009;15(8):827-836.
 84. Schellenberg R, Sauer S, Dimpfel W. Pharmacodynamic effects of two different hypericum extracts in healthy volunteers measured by quantitative EEG. Pro Science Private Research Clinic GmbH, Linden, Germany. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(Suppl 1):44-53.
 85. Schempp CM, Petz K, Wittmer A, et al. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's Wort, against multiresistant *Staphylococcus aureus* and gram positive bacteria. *Lancet.* 1999;353:2129.
 86. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, et al. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream-a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine.* 2003;10(Suppl 4):31-37.
 87. Singer A, Wonnemann M, Mullar WE. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Nf. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1999;290(3):1363-1368.
 88. Solomon D, Ford E, Adams J, et al. Potential of St John's Wort for the Treatment of Depression: The Economic Perspective. *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45:123-130.
 89. Sosa S, Pace R, Bornancin A, et al. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59(5):703-709.
 90. Sun F, Liu JY, He F, et al. *In vitro* antitumor activity evaluation of hyperforin derivatives. *J Asian Nat Prod Res.* 2011;13(8):688-699.

91. Sântar IP, Akkol EK, Yilmazer D, et al. Investigations on the in vivo wound healing potential of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(2):468-477.
92. Tedeschi E, Menegazzi M, Margotto D, et al. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription- α (STAT-1 α) activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):254-261.
93. Urdang G. Pharmacopoeia Londinensis of 1618. Madison: State Historical Society of Wisconsin, 1944. cited: Saddiqe Z, Naeem I, Maimoona A. A review of the antibacterial activity of Hypericum perforatum L. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(3):511-521.
94. Vacek J, Klejduš B, Kubán V. Hypericin and hyperforin: bioactive components of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Their isolation, analysis and study of physiological effect. *Ceska Slov Farm.* 2007;56(2):62-66.
95. Volz HP, Murck H, Kasper S, et al. St. John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2002;164:294-300.
96. Voss A, Verweij P. Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort. *Lancet.* 1999;354:777.
97. Williams JW, Holsinger T. St John's for depression, worts and all. *BMJ.* 2005;330:E350-E351.
98. Zanolli P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS. Drug Rev.* 2004;10(3):203-218.
99. Zhang ZJ. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci.* 2004;75(14):1659-1699.

Myocardial ischaemia markers in cardiac surgery

I. Guzman

Department of Cardiac Surgery, Republican Hospital, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: iurieg@yahoo.com. Manuscript received December 26, 2013; accepted February 03, 2014

Abstract

Background: The variations of the recovery time, complications and survival rates among the cardiac patients who have had a heart surgery are vast. Many formulas and theories are used to predict clinical outcome and recovery time. The identification of biomarkers that provide concrete, evidence supporting clinical outcomes has greatly affected such field of medicine as cardiology, helping the clinicians to predict a clinical course in acute ischemia. Recent studies have discovered the biomarkers that may be used as predictors of cardiac patients' state after post-cardiothoracic surgery, besides, their applications are numerous. This study represents a review of widely recognized markers of myocardial ischaemia that are already included in guidelines and clinical protocols, as well as recently emerging markers for the diagnosis of acute coronary syndrome. A comparative analysis of the strength and weaknesses of the available markers, concerning to the detection of peri-operative ischaemia in cardiac surgery, has been made. Revealing of cardiac troponin (CTN), its isoforms CTN I and CTN T, being complemented by high-sensitivity CTN, have been accepted as a gold standard for detecting cardiac ischaemia.

Conclusions: Developing sensitive methods for CTN suggests taking into account the false positive cases. Troponin determination results should be interpreted in a clinical context and can not be used in isolation. Multimarker approach would be useful in case of such opportunities. BNP appears to be one of the markers suitable for this approach to cardiac surgery. But further studies are needed to implement the new markers that are emerging on the market.

Key words: markers, myocardium, cardiac ischemia, surgery.

Markerii ischemiei miocardice în chirurgia cardiacă

Evaluarea lezărilor miocardului în timpul operațiilor pe cord, atât din punct de vedere clinic, cât și științific, are o importanță majoră, spre exemplu, pentru evaluarea diverselor strategii de protecție a cordului. La pacienții care au suportat astfel de operații, mai ales *by-pass* coronarian (CABG), diagnosticarea precoce perioperatorie a infarctului miocardic (IM) este importantă, deoarece acesta rămâne a fi o complicație serioasă [1]. În acest scop, sunt utili parametrii hemodinamici, care caracterizează funcția inimii după intervenție, dobândiți prin metode invazive, cum ar fi măsurările în artera pulmonară/ventriculul drept (cateter Swan-Ganz, ventriculografie, micromanometrie). Aceste metode implică anumite riscuri, care constituie un impediment pentru utilizarea de rutină. Competitivă a devenit ecografia transesofagiană, care poate aprecia funcția ventriculului stâng și excursia segmentelor pereților inimii. Însă și aici apar limitări, când este vorba de schimbări mai subtile.

În cardiologie diagnosticul IM se bazează pe modificarea

ECG și eliberarea crescută de markeri biochimici. O serie din acești markeri și-au ocupat locul, devenind practici de rutină, alții sunt în proces de testare sau se folosesc în combinație cu cei aprobați. Chirurgia cardiacă impune un cadru puțin mai diferit de cel al sindromului coronarian acut (SCA), făcând interpretarea testelor prin markeri mai dificilă. Aceasta se datorează cardiectomiei și toracotomiei, condiții în care se impun cerințe înalte față de sensibilitatea markerilor pentru a exclude interferența cu mușchii scheletali.

Scopul acestui reviu este de a prezenta caracteristica markerilor ischemiei miocardice, aplicați sau aflați la faza testării pentru depistarea infarctului miocardic, și analiza posibilității utilizării lor în chirurgia cardiacă.

Markeri afirmați

Mioglobina

Mioglobina este o hemoproteină găsită în aproape toate țesuturile de țesut muscular și este deosebit de ridicată în mușchiul