

Liht- naistepuna



Kaie Eha

lektor

Tallinna Tervishoiu Kõrgkool

Järjest rohkem pälvib tähelepanu ravimtaimena naistepuna. Naistepunaliste sugukonda kuuluvas naistepuna perekonnas on üle maailma 469 liiki taimi, mis enamasti on rohttaimed ja asustavad mõõduka kliimaga alasid kõigil mandritel väljaarvatud Antarktika.⁽¹⁾ Eestis kasvab looduslikult neli liiki: liht-naistepuna ja kandiline naistepuna on levinud üle Eesti, karvane naistepuna ja mäginaistepuna on haruldasemad, viimane lausa looduskaitse all. Naistepuna eelistab kasvada niitudel ja puisniitudel, tee- ja põlluservades. Ära tunne ta kollaste õite ja elliptiliste lehtede järgi, mis hõõrudes muudavad sõrmed punakas-lillakaks. Liht-naistepunal on tugevalt harunev ümara läbilõikega vars, millel on kaks pikisoont, kandilisel naistepunal on varre läbilõige neljakandiline. Ravimtaimena kasutatakse enamasti liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ürti, mida kogutakse vahetult enne õitsemist või õitsemise alguses.

Liht-naistepuna on ravimtaimena kasutatud juba vähemalt Vana-Kreeka aegadest,⁽²⁾ peamiselt rahustava, ishiast leevendava ja haavade paranemist kiirendava vahendina.⁽³⁾ Lähiminevikus on kasutamise fookus nihkunud kerge depressiooni leevendamisele, nais-

TAIMEDE KOOS- JA KÕRVALTOIMED

Järjest rohkem avastatakse taimedes uusi toimeaineid ja juba teadaolevatele toimeainetele uusi rakendusalasid. See toob taimed unustusehõlmast välja ning pakub alternatiivi tavapärasele ravile. Nii leiab näiteks harilik salvei järjest rohkem kasutust antibakteriaalsete omaduste tõttu ja saialill salvide ja kreemide koostises. Väga levinud on arvamus, et taimedega ravimine on „leebem“ ja ohutum kui kontrollitud koostisega sünteetilised preparaadid. Paraku ei ole see nii, sest taimede eesmärk pole meile ravimiks olla, vaid ennast mitmesuguste toimeainete abil vaenlaste ja keskkonna kahjulike mõjude eest kaitsta, või on sisalduvad ained lihtsalt elutegevuseks vajalikud.

Erinevalt laboris valmistatud preparaatidest ei tea me taime puhul mitte kunagi täpselt, milliseid toimeaineid ja kui suures koguses konkreetne isend sisaldab – see sõltub väga palju geneetikast ja väliskeskkonna teguritest, kasvõi sademete hulgast või mulla pH-st. Kui kummelitee tarbimisel ei ohusta meid toimeainete veidi väiksem või suurem sisaldus, siis vereva sörmkübara liigsal manustamisel võivad tagajärjed olla tervist ja elu ohustavad. Lisaks võivad taimsete preparaatide kasutamisel ilmned soovimatud kõrvaltoimed ning koostoimed teiste taimsete toodete või ravimitega. Taimsete preparaatide tarbimisel ei pöörata sageli tähelepanu võimalike koostoimete riskile, mistõttu ohustatud grupe teavitatakse ohtudest eraldi – näiteks rasedaid hoiatatakse peterselli, ingveri ja aasristiku tarvitamise eest, kuna need võivad põhjustada soovimatuid emaka kokkutõmbeid ja nurisünnitust.

Käesolev kirjutiste seeria toob välja populaarsemate ravimtaimede koos- ja kõrvaltoimed ning peamised toimemehhanismid. Kuna enamasti ei teadvustata, et taimsete preparaatide kasutamisel võib tekkida ootamatuid kõrvaltoimeid, tasub apteegis klientide tähelepanu sellele juhtida.

tepuna seostatakse ka vähivastase, antioksidantse ja antibakteriaalse toimega. Kuigi sarnase toimeainete sisalduse profiiliga on mitmed naistepuna perekonna liigid, on ülemaailmselt kasutusel enamasti liht-naistepuna. Tänu oma laiale kasutusspektrile ja hästi dokumenteeritud farmakoloogilisele toimele, on liht-naistepuna üks maailma kasutatavamaid ravimtaimi.⁽⁴⁻⁶⁾ Peamiseks toimeaineteks on hüperitsiin, hüperforiin ja hüperosiid, mõnes piirkonnas on taimedes kõrge ka rutiini sisaldus. Teisteks tüüpilisteks biomarkeriteks on

pseudohüperitsiin, apigeniin, isokvertsitriin, kvertsitriin, kvartsetiin ja amentoflavoon. Need 9 toimeainet on kompleksina omased just liht-naistepunale, kuigi ka paljud teised liigid perekonnas sisaldavad naftodianatroone, atsüülfloroglutsiinooli derivaate ja flavonoide.⁽¹⁾

Toimeainete sisaldus varieerub taimedes mitmel põhjusel:

- Korjeaeg: pungadega, õitsvad või viljunud taimed
- Geograafiline asukoht
- Genotüüp
- Looduslikud isendid või kultu-



veeritud sordid

- Kuivatamise tingimused
- Säilitamise aeg
- Taime vanus korjamise hetkel (1-, 2- või 3-aastane)
- Ilmastikutingimused kasvupe-rioodil (sademete hulk, valguse intensiivsus jm).

Uuringute põhjal on selgunud, et bioaktiivsete sekundaarsete metaboliitide sisaldus on taimedes kõige kõrgem õitsemise ja värskete viljade moodustumise faasis. Hüperitsiinide ja hüperforiinide sisaldus on kõrgem generatiivsetes elundites (õied ja viljad) ning klorogeenhapete sisaldus on kõrgem lehtedes. Flavonoidide sisaldus ja paiknemine taimes on rohkem sõltuvuses konkreetsest liigist ja kasvukohast.⁽⁷⁾ Liht-naistepunas sisaldub sõltuvalt kasvukohast väga palju erinevaid komponente (vt tabel 1), ainuüksi eeterlikus õlis on leitud ligi 100 erinevat ainet.

⁽⁸⁾ Türgis tehtud uuringu kohaselt leiti eri paikadest kogutud taimede eeterlikust õlist lausa 168 erinevat ainet, iga proovi eeterlikus õlis leidis keskmiselt 50 eri komponenti.⁽⁹⁾

Erinevate riikide uuringutest on selgunud liht-naistepuna toimeainete sisalduse suured erinevused, isegi võrdlemisi lähestikku asuvate riikide puhul (vt tabel 2). Lisaks on erinevused riigisisestest tingitud kasvukohast – pinnase tüüp, niiskussrežiim, UV-kiirguse hulk, kõrgus merepinnast jm.

Naistepuna koostoimetest ravimitega ilmusid esimesed teated 1999.–2000. aastal, kui esitati tõendeid koostoimetest tsüklosporiini, varfariini, loperamiidi, nefasodooni, suukaudsete hormonaalsete kontratseptiivide, paroksetiini, sertaliini, teofüllüüni ja venlaflaksiini manustamisel. Peamiseks koostoimete põhjustajaks on preparaadis sisalduv hüperforiin, kuid koostoime ulatust on keeruline ennustada, kuna see sõltub nii naistepuna preparaadi vormist, annusest kui ka mitmetest muudest teguritest.⁽⁶⁾

Naftodiantroonid on punakad pigmendid, mis annavad naistepuna õlile iseloomuliku värvi ja siia alla

Tabel 1. Toimeainete sisaldus liht-naistepuna droogides (kohandatud)^(9–11)

Toimeaine klass	Aktiivne ühend	Sisaldus kuivaines (mg/g)	Eesti analüüs (mg/g)
Naftodiantroonid	Hüperitsiin Pseudohüperitsiin	0,01–2,77 0,05–6,75	0,012–0,036 0,036–0,126
Floroglutsinoolid	Hüperforiin Adhüperforiin	2,15–28,13 4,68	0,52–1,1
Flavonoidid	Kvertsetiin Hüperosiid Kvertsitriin Isokvertsitriin Rutiin Kampferool Mürtsetiin Amentoflavoon I3, II8-Biapigeniin	0,14–1,5 1,701–22,26 0,051–6,04 0,15–6,99 0–32,61 0,03–4,63	0,04–0,06
Protsüanidiinid	Protsüanidiin Katehiin Epikatehiini polümeerid	1,41–8,7 17,59–118,9	0,07–0,18 0,23–0,67
Tanniinid	Parkhape		
Eeterlikud õlid	Terpeenid Alkoholid		
Aminohapped	Gamma-aminobutüürhape Tsüsteiin Glutamiin Leutsiin Lüsiin Ornitiin Proliin Threoniin		
Fenüülpropaniid	Kohvhape Klorogeenhape	0,001–0,16 0,42–10,55	0,04–0,36
Ksantoonid	Kielkoriin Norathüriool		
Muud vees lahustuvad komponendid	Orgaanilised happed Peptiidid Polüsahhariidid		



Tabel 2. Õitsemise ajal maaapealsetest osadest analüüsitud bioaktiivsed komponendid (mg/g kuivaine kohta) (kohandatud)⁽¹²⁾

Rutiin	Hüperosiid	Kvertsitriin	Kvertsetiin	Biapigeniin	Riik
0,8	21,8	2,9	1,4	1,0	Tuneesia
3,2	21,6	3,16	5,84	–	Türgi
–	8,7	4,6	–	1,0	Itaalia
4,2–9,2	7,6–9,3	2,6–3,3	0,4–0,5	–	Itaalia
0,0–12,9	7,4–29,5	0,9–6,5	0,3–0,9	0,9–2,1	Itaalia
5,6–23,8	13,7–41,6	1,3–12,8	0,2–1,5	–	India
7,0	5,0	2,0	1,0	–	Austria
0,0–9,7	2,1–21,9	0,25–6,5	0,0–0,7	0,3–4,3	Sloveenia
10,6	18,9	2,98	1,23	3,5	Leedu

Tabel 3. Uuringud liht-naistepuna koostoimetest hüperforiini päevase annuse ja metabolismiraja alusel (kohandatud)⁽⁶⁾

	Metabolismirada	Toime muutus	Hüperforiini päevane annus (mg) uuringu vältel
CYP3A/P-glükoproteiini substraadid (ABCB1)			
Digoksiin	PgP	Puudub/ -23%	0,04–54
Etinüülestradiool	CYP3A4	Puudub/ -14%	0,4–33
Midasolaam	CYP3A4	Tõuseb/-109%	0,13–27
Ketodesogestreel	CYP3A4	Puudub/ -42%	0,4–7,5
Botsepreviir	CYP3A4, PgP	-9%	2,4
Feksofenadiin	PgP	-10%	3,3
Alprasolaam	CYP3A4	-3%...-50%	3,6–7,5
Tsüklosporiin	CYP3A4, PgP	-28%...-36%	4,8–7,5
Takroliimus	CYP3A4/5, PgP	-58%	5
Ambrisentaan	CYP3A4/5, PgP	-21,5%	7,5
Bosentaan	CYP2C9, CYP3A4	-60%	7,5
Kortisoon	CYP3A	Tõuseb	7,5
Ivabradiin	CYP3A4	-62%	7,5
Ketamiin	CYP3A4, CYP2B6	-58%	7,5
Talinolool	PgP, CYP3A4	-31%	7,5
Imatiniib	CYP3A5, PgP	-30%...-32%	15
Zolpideem	CYP3A4	-30%	15
Atorvastatiin	CYP3A4	-12%	18–36
Finasteriid	CYP3A4	-59%	24
Oksükodoon	CYP3A4, CYP2D6	-50%	25
Dotsetakseel	CYP3A	-12%	27–57
Indinaviir	CYP3A4	-57%	27
Noretindroon	CYP3A4	-11%	27
Simvastatiin	CYP3A4	Tõuseb	27–54
Verapamiil	CYP3A4/5, PgP, CYP2C8	-80%	27–54
Karbamasepiin	CYP3A4	Puudub	30
Kvasepaam	CYP3A4, CYP2C9	-15%	?
Teised metabolismi ja elimineerimisrajad			
Tolbutamiid	CYP2C9	-12%/ Puudub	3,5–33
Kofeiin	CYP1A2	Puudub/ -3%	3,6–36
Debrisokiin	CYP2D6	Puudub/tõuseb	4,8–24
Klopidogreel	CYP2C19	-18%	5
Amitriptüliin	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	-22%	7,5
Dekstrometorfaan	CYP2D6	Puudub	7,5
Ivabradiin	CYP3A4	-62%	7,5
Vorikonasool	CYP2C19	-59%	7,5
Kloroksoksasoon	CYP2E1	Tõuseb	12,2
Gliklasiid	CYP2C9	-35%	15
Metformiin	Oct1/2003	Puudub	18
Omeprasool	CYP2C19	-38...-44%	30
Repagliniid	CYP2C8, CYP3A4	Puudub	30
Ibuprofeen	CYP2C9	-7%	36
Mefenütoiin	CYP2C19	152%	36
Varfariin	CYP2C9, CYP1A2	-27%	37,5
Bupropioon	CYP2B6	-20%	40
Irinotekaan	UGT1A1, CYP3A4	-42%	?
Pravastatiin	OATP1B1, MRP2	-70%	?
Teofülliin	CYP1A2	Puudub	?

kuuluvad hüperitsiin ja pseudohüperitsiin. Need on ühed tugevat toimelised fotosensibileerivad ained looduses, mille kohta on kliinilisi raporteid fototoksilise toime tekki-mise osas. Fotosensibileeriva toime tõttu ei tohi naistepuna kasutada intensiivse päikesepaiste perioodil. Kompleksina floroglutsinoolidega (nt hüperforiin) on need peamiseks komponentideks depressioonivastase toime tekkel.⁽²⁾ Liht-naistepuna ekstrakt on teadaolevalt ainuke ühel taimel põhineva preparaadina kasutatav antidepressant, mis sobib kasutamiseks kerge kuni mõõduka depressiooni korral. See inhibeerib täielikult serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini absorptsiooni. Lisaks vähendab see neurotransmitterite seondumist presünapsite retseptoritega, suurendades nende kontsentratsiooni sünaptilises pilus ja jälgendab seega antidepressantide toimet.⁽¹³⁾

Naistepunaekstraktis sisalduv hüperforiin indutseerib tugeval määral tsütokroom P450 ensüümide, nagu CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 aktiivsust. Mak-sas ja peensooles esineva ensüümi CYP3A4 eesmärgiks on oksüdeerida ksenobiootikume (ravimid, toksiinid jt) ja neid kehast eemaldada. Selle substraatideks on näiteks nifedipiin, verapamiil, statiinid, östradiool, progesteron ja anksiolüütikumid (vt tabel 3). CYP1A2 ensüümi substraatideks on tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, teofülliin ja melatoniin. CYP2D6 vastutab 25% ravimi metabolismi ja eliminatsiooni eest ja selle substraatideks on tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid, beetablokaatorid, I klassi antiarütmikumid ja opioidanalgeetikumid.⁽¹⁴⁾

Kuna hüperforiini metabolism toimub samade ensüümide abil, siis valdavalt väheneb samal ajal manustatavate ravimite biosaadavus ja AUC saavutamine. Kuigi laias laastus võib tõmmata paralleeli hüperforiini annuse ja ravimi mõju inhibeeriva toime vahel, siis

näiteks midasolaami puhul pole koostoime suunda ja tugevust võimalik ennustada. Samuti on oht teha ennatlikke järeldusi, kuna tabelis kajastatud uuringud on valdavalt väikese valimiga (valdavalt alla 20 osaleja) ning lühiajalised – valdavalt 10–14 päeva. Siiski on ohumärgiks, kui immunosupressandi biosaadavus väheneb uuringu põhjal poole võrra – see võib patsiendil põhjustada doonororgani äratõukereaktsiooni ja seada patsiendi tervise tõsisesse ohtu.⁽⁶⁾

Kokkuvõtteks

Liht-naistepuna on mitme metaanalüüsi hinnangul mõõduka depressiooni ravis sama efektiivne, kui SSRI-d, omades samal ajal vähem kõrvaltoimeid ning olles kulutõhusam. Samuti selgus analüüsist, et liht-naistepuna ekstrakti puhul oli oluliselt parem ravisoostumus.^(13, 15) Standardiseeritud liht-naistepuna ekstraktide puhul pole kõrval- ja koostoimete oht nii suur, kui loodusest korjates või oma aias kasvatatud naistepuna tarvitades, kuna bioloogiliselt kõige aktiivsemate komponentide sisaldus on standardiseeritud preparaatis kontrollitud. Üldine soovitus võiks olla ravikuuri pikkuse jälgimine ning soovituslike päevaste koguste juures püsimine. Siiski peab ettevaatlik olema liht-naistepuna tarvitamisel koos ravimitega ning kindlasti nõustamise käigus välja selgitama, kas preparaati plaanitakse kasutada ravimitega samaaegselt. 🌿

Kasutatud kirjandus

1. Crockett, S. L., Robson, N. K. B. Taxonomy and Chemotaxonomy of the Genus *Hypericum*. *Med Aromat Plant Sci Biotechnol* [Internet]. 2011; 5 (Special Issue 1): 1–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22662019>; <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3364714>
2. Marrelli, M., Conforti, F., Toniolo, C., Nicoletti, M., Statt, G., Menichini, F. *Hypericum perforatum*: Influences of the habitat on chemical composition, photo-induced cytotoxicity, and antiradical activity. *Pharm Biol*. 2014; 52 (7):909–18.
3. Article R. Therapeutic OF potential hypericum perforatum : A review Mansi Shrivastava * and L. K. Dwivedi Institute of Biomedical Sciences, Bundelkhand University, Jhansi-284128, UP, India. 2015; 6 (12): 4982–8.
4. Makarova, K., Sajkowska-Kozielewicz, J. J., Zawada, K., Olchowik-Grabarek, E., Ciach, M. A., Gogolewski, K., et al. Harvest time affects antioxidant capacity, total polyphenol and flavonoid content of Polish *St John's wort's* (*Hypericum perforatum* L.) flowers. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jul 1]; 11 (1): 3989. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83409-4>
5. Silva, B. A., Ferreres, F., Malva, J. O., Dias, A. C.P. Phytochemical and antioxidant characterization of *Hypericum perforatum* alcoholic extracts. *Food Chem*. 2005; 90 (1–2): 157–167.
6. Chrusasik-Hausmann, S., Vlachojannis, J., McLachlan, A. J. Understanding drug interactions with *St John's wort* (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *J Pharm Pharmacol*. 2019; 71: 129–138.
7. Cirak, C., Radusiene, J. Factors affecting the variation of bioactive compounds in *Hypericum* species. *Biol Futur*. 2019; 70 (3): 198–209.
8. Venskutonis, P. R., Bagdonaite, E. Comparative Study on Essential Oil Composition of Different Accessions of *St John's Wort* (*Hypericum perforatum* L.). *J Essent Oil-Bearing Plants*. 2011; 14 (4): 442–452.
9. Seyis, F., Yurteri, E., Özcan, A., Cirak, C. Altitudinal impacts on chemical content and composition of *Hypericum perforatum*, a prominent medicinal herb. *South African Journal of Botany*. 2020; 135: 391–403.
10. Mir, M. Y., Hamid, S., Kamili, A. N., Hassan, Q. P. Sneak peek of *Hypericum perforatum* L.: phytochemistry, phytochemical efficacy and biotechnological interventions. *J Plant Biochem Biotechnol* [Internet]. 2019; 28 (4): 357–373. <https://doi.org/10.1007/s13562-019-00490-7>
11. Helmja, K., Vaher, M., Püssa, T., Orav, A., Viitak, A., Levandi, T. et al. Variation in the composition of the essential oils, phenolic compounds and mineral elements of *Hypericum perforatum* L. growing in Estonia. *Nat Prod Res*. 2011; 25 (5): 496–510.
12. Bagdonaite, E., Mártonfi, P., Repčák, M., Labokas, J. Variation in concentrations of major bioactive compounds in *Hypericum perforatum* L. from Lithuania. *Ind Crops Prod*. 2012; 35: 302–308.
13. Cui, Y. H., Zheng, Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of *St John's wort* extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 1715–1723.
14. Toma, C.-C., Neag, T., Osser, G., Orodan, M., Nicolescu, L. C. Possible Drug Interactions and Adverse Reactions of Food Supplement Containing *Hypericum Perforatum* L. *Analele Univ din Oradea, Fasc Ecotoxicologie, Zooteh și Tehnol Ind Alimentară* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 5]; 14 (B): 495–504. www.uniprot.org/taxonomy
15. Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N., Yih, C., Ho, X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (*St John's wort*) in depression: A meta-analysis. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.048>

