

Známé, méně známé a nově nalezené rostlinné drogy

RNDr. Dagmar Nová

V Evropském, respektive Českém lékopise a jejich doplňcích plynule narůstá počet monografií rostlinných drog. Zajímavými, a u nás jen málo známými drogami, které slouží jako vstupní suroviny pro výrobu extraktů jsou *Centellae asiaticae herba* a *Pelargonii radix*.

Klíčová slova: Evropský lékopis, rostlinné drogy, *Centellae asiaticae herba*, *Pelargonii radix*.

Díky otevřeným trhům a potřebám farmaceutického průmyslu se v nových vydáních lékopisu a jejich doplňcích setkáváme s monografiemi nejrozličnějších rostlinných drog. Kromě těch klasických, které tvoří součást naší „materia medica“ jako např. *Matricariae flos*, *Menthae piperitae folium*, *Plantaginis folium*, *Valerianae radix* jsou zde zařazeny drogy používané především ve Španělsku, Francii a Itálii (*Oleae folium*, *Origani herba*, *Rusci aculeati radix*) a Velké Británii (*Tanacetum parthenium herba*), drogy pocházející z tropických oblastí (*Serenoa fructus*, *Zingiberis rhizo-*

ma) ale i některé další, které jsou součástí tradiční ayurvédské medicíny (*Centellae asiaticae herba*).

Počet monografií, které již byly publikovány a těch, které jsou zpracovávány pro tisk má vzrůstající tendenci. Je zajímavé, že u některých drog jsou údaje o jejich bezpečnosti a účinnosti poněkud diskutabilní, mnohé z nich také nejsou primárně využívány farmaceutickým průmyslem, ale slouží spíše jako vstupní suroviny pro potravinářský nebo kosmetický průmysl. Tyto skutečnosti však zjevně nejsou důvodem k tomu, aby drogy nebyly v lékopise uváděny.

Zajímavou a u nás téměř neznámou drogou je *Centellae asiaticae herba*. *Centella asiatica* (2, 3, 11, 12) se vyskytuje v zemích jihovýchodní Asie, v Indii, na Srí Lance, v Číně, na ostrovech

západního Tichomoří, Madagaskaru, v jižní Africe, v jihovýchodních státech USA, v Mexiku, Venezuele, Kolumbii, a ve východní části Jižní Ameriky.

Spotřeba je plně kryta sběrem planě rostoucích rostlin. Lidové použití je velmi rozsáhlé a regionálně často odlišné. *Centella asiatica* je v ayurvédské medicíně označována jako „rasayana“ a používá se v rejuvenační terapii. Slouží k léčbě kožních onemocnění, poranění, popálenin i jako adjuvans při léčbě lepry. Toto použití je také relativně dobře zdokumentováno. Slouží však i k léčbě řady dalších onemocnění jako např. bronchitidy, epilepsie, dysenterie, horečnatých stavů různé etiologie, zánětlivých onemocnění, dále jako diuretikum a nervové tonikum. Uvádí se, že rostlina má v malých dávkách stimulační účinky, ve větších však působí jako narkotikum.

V Indonésii se používá jako diuretikum při infekčních onemocněních močových cest, v Číně jako obecné stimulant tělesných a duševních sil. Na ostrově Fidži se čerstvá šťáva aplikuje do očí při zánětu spojivek. V Thajsku se výluh z rostliny používá při různých zánětlivých onemocněních, astmatu a zvýšeném krevním tlaku.

Koupele připravené z odvaru rostlin *Centella asiatica* a *Cardiospermum halicacabum* slouží k léčbě dětských ekzémů. Odvar připravený z patnácti

Obrázek 1. *Centella asiatica*



Obrázek 2. *Pelargonium remiforme*



kusů listů a stonků, podávaný dvakrát až třikrát denně je údajně výborný prostředkem proti pálení žáhy.

V zemích původu se čerstvé listy zcela prozaicky konzumují jako salát, součást kořeninových směsí typu „curry“ nebo vařené jako zelenina.

Hlavními účinnými látkami jsou triterpenové kyseliny, které se v rostlině vyskytují volně (kyselina asiaticková a 6-hydroxyasiaticková, centelová, madekasová, betulová, thankuniová, isothankuniová) nebo ve formě glykosidů (asiatickosid, asiatickosid A, B, centelosid, madekasosid, braminosid, brahmosid, brahminosid, thankunisid a isothankunisid). Kvantitativní i kvalitativní zastoupení jednotlivých sloučenin je přímo závislé na době a místě sběru.

Dalšími obsahovými látkami jsou flavonoidy (kvercetin, kempferol, astragalín), fytosteroly (stigmasterol, β -sitosterol), silice (hlavní složku tvoří sekviterpeny: β -caryofylen, α -humulen a germakren-D), polyiny, kumariny, aminokyseliny, heterocyklické sloučeniny, trísloviny a pryskyřičnaté látky. Alkaloid hydrokottilin byl zjištěn pouze v usušené droze. Obsahové látky ostatních druhů rodu *Centella* jsou jen velmi málo známy.

V řadě laboratorních studií byl zjišťován účinek extraktu i vybraných účinných látek (3, 11, 12). Antimikrobiální účinek extraktu/izolovaných triterpenů je relativně nevýrazný, metodou agarového difúzního testu byla zjištěna inhibice růstu druhů *Pseudomonas pyocyaneus* a *Trichoderma mentagrophytes*. Izolovaný asiatickosid však inhibuje *in vitro* i *in vivo* *Mycobacterium leprae*. Působí na buněčné membrány původce onemocnění a poskytuje tak dostatečný prostor k účinkům vlastního léčiva.

Vodné a lihovité výtažky a izolované triterpeny inhibují *in vitro* některé druhy plísní (*Trichophyton sp.* a *Aspergillus niger*), mají i virustatické účinky vůči cytomegaloviru (MCMV) a siubis viru (SV).

Přídavek frakce triterpenů ke kultuře lidských embryonálních fibroblastů má vliv na jejich růst. Při koncentraci rovné nebo menší než 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ růst stimuluje, naopak v dávce 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ jej inhibuje. Tato frakce podporuje inkorporaci prolinu, nevyvolává však extenzivní nárůst hladiny bílkovin. Stimuluje také tvorbu kolagenu I, který významně podporuje hojení tkání.

In vivo – topická i perorální aplikace extraktu a izolovaných triterpenů signifikantně urychluje proces hojení ran způsobených jednorázově i opakovaně mechanicky, mrazem nebo popálením pokusných zvířat (myš, potkan), má také příznivé účinky na posttraumatickou dilatační fázi. Mechanismus účinku je dvojitý, jednak dochází ke zvýšení aktivity myofibroblastů, tvorby kolagenu a kyselých mukopolysacharidů, jednak k potlačení fáze zánětu a vzniku hypertrofických jizev a keloidů. Asiatickosid podaný intramuskulárně pokusným zvířatům (myš, potkan, morče, králík) vyvolává rychlé zesílení kůže, lokální leukocytózu a podporuje vaskularizaci pojivové tkáně. Tato látka podporuje i růst vlasů a nehtů. Triterpeny jsou dobře resorbovatelné kůží pokusných zvířat (potkan, myš). Značená kyselina medakasová a asiaticková byly nanášené v olejové fázi nebo v emulzi O/V v koncentraci 2,1% resp. 2,2%. Hladina triperpenů v krevním séru dosáhla maxima po 24 hodinách, hladina kyseliny madekasové a asiatickové v subkutánní a svalové tkáni dosáhla maxima po třech hodinách. Látky jsou pravděpodobně vylučovány játry a ledvinami.

Extrakt z listů i izolované triterpeny efektivně snižují tvorbu žaludečních a dvanáctníkových vředů a podporují hojení již vzniklých lézí, vyvolaných u pokusných zvířat (potkan) buď chladovým šokem nebo podáním 55 mg merkaptoetylaminu/100 g/kg žaludeční sondou. Mechanismus účinku je spojován s potlačením činnosti CNS a současným zvýšením hladiny GABA v mozku. Frakce triterpenů podaná *in vivo* pokusnému zvířeti (myš, potkan) vykazuje sedativní účinek, který je způsoben ovlivněním cholinergních mechanismů CNS. 70% lihový extrakt podaný intraperitoneálně myši má spasmolytické účinky.

Extrakt z celé rostliny má cytotoxické účinky na Ehrlichovy nádorové buňky (EAC) i na Daltons lymphoma ascites (DLAS) myši.

Klinické studie byly zaměřeny především na ověření hojivého a venotonického účinku extraktu a jednotlivých triterpenů. Stimulace hojení ran a popálenin vzniklých nadměrným sluněním byla sledována v otevřené klinické studii na dvaceti dospělých probandech. Na poranění byla aplikována mast s obsahem 1% účinných látek

a 2% zásypu. U spálenin vzniklých nadměrným sluněním byla úspěšnost léčby 89,5%. Signifikantní účinek byl zjištěn u chronických a rekurentních atonií u 64% případů, a to i u těch, které nebylo možné odstranit jinou cestou. V dvojité slepé studii (22 pacientů s chronickými infekčními kožními vředy) bylo po aplikaci 1% extraktu ve formě krému 17 pacientů zcela vyléčeno, u zbývajících došlo k signifikantnímu zlepšení. Extrakt podávaný perorálně ve stejné dávce však byl neúčinný.

Asiatickosid smíchaný s chloridem draselným a podávaný perorálně formou kapslí se ukázal jako účinné adjuvantní léčivo u pacientů postižených leprou. Hypotéza, že extrakt/izolované triterpeny vykazují účinek u abnormálních kožních stavů, především na patologicky změněné kůži (vředy, lepra, bilharsiosa atd.) nebyla dosud potvrzena.

Topické přípravky s obsahem triterpenů jsou vhodné k ošetření kůže poškozené po ozařování, spálenin 2. a 3. stupně, k prevenci otoků a povrchových změn vyvolaných infekcí, k urychlení hojení, postoperačních a posttraumatických poranění a k potlačení vzniku hypertrofujících jizev, keloidů a sklerodermií.

V randomizované, multicentrické, dvojité slepé studii kontrolované placebem byl u 90 pacientů (žen) sledován venotonický účinek extraktu a izolovaných triterpenů. U pacientek byla diagnostikována chronická žilní insuficience. Pacientky s flebopatií (např. postflebitický syndrom) byly ze studie vyloučeny. Účinnost léčby byla hodnocena subjektivně (pocit těžce v nohách, bolesti při delším stání otoky atd.) i objektivně (plethysmografická měření žilního napětí). Dávky 2x 30 mg i 3x 30 mg extraktu/asiatickosidu měly signifikantní terapeutický účinek, rozdíl mezi dávkami není výrazný, ale přesto ho lze vysledovat. Účinek se přičítá ovlivnění metabolismu mukopolysacharidů a biosynthesy kolagenu a vlivu na proliferaci a migraci fibroblastů.

Signifikantní terapeutické účinky extraktu/asiatickosidu byly opakovaně potvrzeny v řadě dalších studií, úspěšnost léčby byla hodnocena na základě subjektivních pocitů (bolestivost při pohybu, tlaku, noční parestezie, křeče, tzv. těžké nohy, otoky) i objektivních výsledků pletysmografických, rheografických a kapilaroskopických měření. Maximální hladina asiatickosidu v krevní plazmě byla zjištěna po 2–3 hodi-

nách po podání. Při dlouhodobém podávání nelze vyloučit akumulaci léčiva v organismu.

Extrakt byl aplikován perorálně v denní dávce 60 mg i pacientům s diagnostikovaným žaludečním a dvanáctníkovým vředem, úspěšnost léčby byla 93%. Výsledek byl zjišťován endoskopicky a radiologicky.

Předpokládá se i regrese zánětlivé infiltrace jater u cirhotických pacientů. Tento předpoklad je však nutné experimentálně ověřit.

Různé lékové formy (zásyp, mast, krém, oční kapky, tablety, tobolky, injekce) jsou dobře snášeny, kontraindikace nejsou uváděny. U citlivých pacientů však nelze vyloučit ojediněle vznik GIT potíží, při topické aplikaci je třeba opatrnosti u pacientů alergických na obsahové látky rostlin z čeledi *Apiaceae*.

Další drogou, jejíž monografie je v současné době připravována k vydání v některém z dalších doplňků lékopisu je *Pelargonii radix*. Matečnými rostlinami jsou *Pelargonium sidoides* DC a *Pelargonium reniforme* CURT., (1, 4–10) oba druhy rostlin pocházejí z jižní Afriky. V jazyce Zulu se nazývají „umckaloabo = těžký kašel“. Domorodci kmene Zulu, Basuto, Xhosa a Mfengi používají čerstvý nebo usušený kořen proti kašli, onemocnění horních cest dýchacích a léčbě TBC, dále při onemocnění zažívacího traktu a při průjmových onemocněních, včetně dyzentérie. Ve stejných indikacích jsou používány i další jihoafrické druhy jako např. *Pelargonium betulinum* a *Pelargonium cucullatum* (13).

Předmětem sběru a zpracování pro farmaceutické účely jsou hlízovitě ztlustlé kořeny. Ty byly dlouhou dobu získávány výhradně z planě rostoucích rostlin. V současné době je však již vypracována vhodná agrotechnika a rostliny se pěstují na plantážích.

Kořeny obsahují kumariny, trioxykumariny, tetraoxykumariny a methoxykumariny. Pro druh *Pelargonium sidoides* jsou charakteristické umckalin, 7-O-methylester umckalin, methoxykumariny a tři unikátní kumarin - sulfáty, pro druh *Pelargonium reniforme* vysoce oxygenované kumariny, fraxinol, isofraxetin, fraxidin a trimethoxykumarin. Skopoletin a 6,7,8-trihydroxykumarin se vyskytují v obou druzích. Dalšími obsahovými látkami jsou trísloviny proanthocyanidinového typu, jednoduché fenolické látky, flavonoidy,

silice (hlavní složku tvoří isomenthon) a poměrně velké množství iontů vápníku a křemíku.

Droga je standardizována na obsah tríslovin proanthocyanidinového typu. *In vitro* inhibuje extrakt z kořene (EPs) některé Gram-pozitivní (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus β-haemolyticus* 1451) i Gram-negativní mikroorganismy (*Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*). Sloučeniny a trísloviny typu proanthocyanidinů mají inhibiční účinky i vůči rezistentním kmenům druhu *Staphylococcus aureus*. Methoxykumariny a fenolické látky mají pravděpodobně antibakteriální účinky, kyselina gallová a metyl-galát mají imunomodulační účinky.

Extrakt z kořene (EPs) má bakteriostatické, virustatické a expektorační účinky, které byly opakovaně ověřovány v řadě randomizovaných studií, jichž se zúčastnilo více než 1500 dospělých probandů obou pohlaví a více než 700 dětí ve věku od šesti do deseti let (5,6).

V jedné z randomizovaných, dvojité sledovaných studií kontrolovaných placebem bylo sledováno 468 dospělých probandů, u nichž byly diagnostikovány klinické symptomy akutní bronchitidy. Vyloučení byli astmatici, osoby léčené antibiotiky a pacienti se suspektním zápallem plic. Po dobu sedmi dnů byl pacientům podáván extrakt (EPs) 3× denně půl hodiny před jídlem. Symptomy jako kašel, tvorba hlenu, bolesti na prsou při kašli a dyspnea byly hodnoceny BSS stupnicí (Bronchitis Severity

Score). U horečnatých stavů (teplota přesahující 39° C) byly současně aplikovány acetaminofenazonové tablety (500 mg). Po třech až sedmi dnech byly prokázány signifikantní léčebné účinky extraktu v porovnání s placebem. Doba nemocnosti se zkrátila o dva dny. Toto zjištění bylo opakovaně potvrzeno i v dalších studiích, u pacientů s akutní bronchitis, tonsilofaryngitis i u akutní maxilární sinusitidis. U streptokokální tonsilitidy byl extrakt neúčinný. Extrakt je dobře snášen, u citlivých pacientů byly ojediněle zjištěny GIT obtíže nebo kopřivka. Vzhledem k nedostatku údajů by přípravky obsahující EPs neměli užívat těhotné a kojící ženy, lidé trpící zvýšenou krvácivostí a těžkým onemocněním jater nebo ledvin (4, 7).

U dětí ve věku od šesti do deseti let byly podobně jako u dospělých prokázány léčebné účinky extraktu při akutní bronchitis a tonsilofaryngitis. Pozitivní výsledky podnítily další studii u dětí, které trpěly recidivami a byly opakovaně léčené antibiotiky. I v těchto případech došlo k signifikantnímu snížení symptomů onemocnění. Přípravky s obsahem EPs jsou údajně vhodné již pro děti od šesti měsíců (1).

Přestože mechanismus účinku drogy/extraktu dosud není přesně znám, je vzhledem ke svým bakteriostatickým a imunomodulačním účinkům, vhodnou alternativou konvenční terapie onemocnění dýchacích cest antibiotiky.

RNDr. Dagmar Nová

Megafyt-R spol. s r.o., U Elektrárny 516,
252 46 Vrané nad Vltavou
e-mail: dagmar.nova@megafyt.cz

Literatura

1. Bereznoj VV, Riley DS, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extrakt of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic streptococcus tonsillopharyngitis; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alter Ther Health Med* 2003 Sep. Oct; 9 (5): 68–79.
2. Gurib-Fakim A, Bornes Q, Brendler Th. Medicinal and aromatic plants of Indian Ocean Islands, Medpharm GmbH Scientific Publisher, Stuttgart 2004: 172–174
3. Haensel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Droge A – D, Springer Verlag 1992: 765–769.
4. Matthys H. Efficacy and safety of an extrakt of *Pelargonium sidoides* (EPs 7636) in adults with acute bronchitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10 (Suppl 4): 7–17.
5. Kaiser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med* 1997 Dec; 63 (6): 508–510.
6. Kaiser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res* 2001 Mar; 15 (2): 122–126.
7. Kolodziej H, Kaiser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological Profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 2003; 4 (Suppl 10): 18–24.
8. Kolodziej H, Schulz V. Umckaloabo: From traditional application to modern phyto-drug. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2003; 143: 55–64.
9. *Pelargonium* root PA/PH/Exp. 13B/T (04) 14 1R, EDQM Strasbourg September 2004.
10. *Pelargonium* root PA/PH/Exp. 13B/T (04) 53, EDQM Strasbourg October 2004.
11. Tang W., Eisenbrand G. Chinese Druha of Plant Origin, Springer Verlag 1992: 273–276.
12. WHO Monographs on selected medicinal plants, Vol. 1, WHO Geneva 1999: 77–83.
13. van Wyk BE, van Oudtshoorn B, Gericke N. Medicinal Plants of South Africa, Briza Publications 1997: 184.

