

# NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 51. 102–103.; 106–107. 2007.



## Két új növényi BPH szer a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben: a szabálpálma termése és az afrikai szilvafa kérge 1. rész

Háznagy-Radnai Erzsébet dr. és dr. Szendrei Kálmán

### Bevezetés

A növényi BPH szereket tárgyaló sorozatunk első részében már említettük, hogy ennek a drogcsoportnak jelentősen megnőtt a szerepe a mai terápiában [1]. A régi, népiesen alkalmazott, kevéssé igazolt hatásosságú ún. húgyúti drogok nagy csoportjából az elmúlt húsz-huszonöt évben elvégzett kutatások és készítményfejlesztő munkák eredményeként hat drog gyógyszeripari nyersanyaggá vált. Ez szinte páratlanul pozitív fejlemény a gyógynövények gyógyászati alkalmazásában. A hat drog közül három, a szabálpálma termése (*Sabal serrulatae fructus*), az afrikai szilvafa kérge (*Pruni africanae cortex*) és az ormányliliom (*Hypoxis rooperi*) más kontinensekről került Európába; a másik három nálunk előforduló, vagy termesztett növényről származik. Ezek: a tökmag (*Cucurbitae peponis semen*), a rozspollen és a csalángyökér (*Urticae radix*). A csalángyökérrel a Gyógyszerészet múlt év februári és márciusi számaiban már foglalkoztunk [2, 3]. Ezúttal a két „egzotikum”, a szabálpálma termése és az afrikai szilvafa kérge kerül ismertetésre. Mindkét drog hivatalos az Európai és a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben [4], azonban a közelmúltig teljesen ismeretlen volt a nálunk hagyományosan alkalmazott gyógynövények és készítmények között. A készítmények alkalmazása Magyarországon alig több mint egy évtizedes múltra tekint vissza<sup>1</sup>. Ennek ellenére a Sabal készítmények gyógyszerári forgalma gyakorlatilag utolérte a nálunk korábban vezető tökmagolaj készítményekét [1]. Ezeket ma már az orvosok, a gyógyszerészek és a reklámok jóvoltából az egész ország névszerint ismeri, de alig hallott arról a gyógynövényről, amelyből a készítményeket előállítják. Meglepő módon még a legújabb hazai kiadású tan- és kézikönyvek, ismertető és továbbképző közlemények többsége sem foglalkozik vele [5, 6]. Ha igen, nem a tényleges

jelentőségének megfelelően, a rendelkezésre álló ismeretek szintjén. A *Prunus africana*-val kapcsolatos információhiány talán még nagyobb Magyarországon, mert a készítményei eddig nálunk nem váltak közismertté<sup>2</sup>. Közlésünkben azokat a tudományos alapismereteket foglaljuk össze, amelyek a két drog mai jelentőségét, terjedő alkalmazását a BPH terápiában megalapozták.

### A szabálpálma termés és az afrikai szilvafakéreg múltbeli és mai helye a drogok között

A szabálpálma termés és az afrikai szilvafakéreg korai története hasonlít a gyógynövények többségéhez: ott, ahol előfordulnak, a lakosság által alkalmazott tradicionális szerek közé tartoztak, de nem volt egyik sem igazán jelentős gyógynövény [7–12]. További útjuk a hagyományos alkalmazástól a mai korszerű termékekig különlegesnek mondható, sok tekintetben hasonlít a *Ginkgo biloba* történetéhez. Ennek fő jellemzői a következők:

1. Mint említettük, egyik növény sem európai, más kontinenseken honos, vagy termesztik és csak a drogot, vagy a begyűjtés országában készített koncentrátumot importálja a feldolgozó ipar [7, 8, 12] (**1. és 2. ábra**).

2. A fűrészpálma iránti igény olyan nagy, hogy ma az Egyesült Államok délkeleti részein és Közép-Amerikában termesztik. Az afrikai szilvafa kérgét tudomásunk szerint még ma is elsősorban a vadonból gyűjtik a trópusi Afrika néhány országában, de a növekvő, szakszerűtlen begyűjtés miatt gyorsan csökkenő természetes állományok már gondot okoznak. Kamerunban és Madagaszkáron extrakciós üzemeket létesítettek és 1997-ben kb. 1300 tonna kérget és 9 tonna koncentrátumot exportáltak, főleg Franciaországba és Belgiumba. A *Prunus africana* készítmények világpiaci értéke 1999-ben kb. 220 millió USD volt. Így amennyiben a gyógyszeripar érdeklődése fennmarad, nagybani termesztését valószínűleg szintén meg kell oldani [7, 8]<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Az első Sabal gyógyszerkészítmény, a Strogen forte 1992 márciusában került törzskönyvezésre Magyarországon.

<sup>2</sup> Az első *Prunus africana* készítmény Európában 1969-ben került forgalomba [10]. Ma főleg Franciaországban, Olaszországban, Portugáliában és Spanyolországban népszerű. A Prostatonint (25 mg Extr. *Pruni africana* + 300 mg Extr. *Urticae radices*) Magyarországon 1995-ben hozták forgalomba, majd néhány év múlva a forgalmazása megszűnt.

<sup>3</sup> Kenya kezdeményezésére a *Prunus africana*-t 1994-ben felvették a veszélyeztetett fajok védelmét célzó Washingtoni Nemzetközi Egyezmény II. listájára a védett fajok közé [8]. A rendelkezésre álló adatok szerint ez nem sok hatással volt/van a rablógazdálkodás-szerű, szakszerűtlen kitermelésre a kulcs-országokban.





1. ábra: *Serenoa repens* (Bartram) Small (= *Sabal serrulata* (Michaux) Nichols) növény és a termésdrog

3. Annak ellenére, hogy hivatalosak az érvényes Európai és a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben, egyik drogot sem forgalmazzák az európai gyógynövény piacon, hanem a begyűjtés után közvetlenül a feldolgozó iparhoz kerül. Ebből következik az is, hogy ez a két drog csak ritkán nem található meg a ma divatos „prosztata” teákban összetevőként. A gyógyszerárban (és azon kívül) forgalomban lévő készítmények már a gyógyszeripar által feldolgozott koncentrátumot tartalmazzák, és többnyire kapszulázottan kerülnek a gyógyszerárba és a betegekhez.

4. A két drog ipari feldolgozása, a *Ginkgo*-hoz hasonlóan, célzott extrakcióval történik. A szabálpálma termésből a feldolgozók többsége lipoid kivonatot készít n-hexánnal, illetve szuperkritikus extrakcióval; más feldolgozók alkohollal is extrahálják a drogot. Az afrikai szilvafa kérgéből többnyire kloroformos extraktumot készítenek. A feldolgozás célja a hatásosságot reprodukálhatóan biztosító koncentrátum, és nem a kémiaiilag egységes hatóanyag előállítása [7–15]. Ennek

okaira, előnyeire és hátrányaira a termékek minőségbiztosításában és terápiás alkalmazásában később még visszatérünk.

5. A gyógyszeripar korai érdeklődése következtében nagyon hamar tisztázódtak a feldolgozás és készítményfejlesztés legcélszerűbb lépései és már a hetvenes évektől kezdve a farmakológiai és klinikai vizsgálatok többségét a standardizált kivonatokkal, illetve a gyári készítményekkel végezték. Hamar megbízható adatokat közöltek a kivonatok hatásmódjára, relatív hatékonyságára, ártalmatlanságára és a szükséges dozírásokra vonatkozóan.

6. A megbízható minőségű nyersanyag, a gyógyszeripari GMP feltételek között történő feldolgozás, a koncentrátumok és késztermékek reprodukálható minősége és a nagyon sok preklinikai és klinikai bizonyíték eredményeként a szabáaltermés és az afrikai szilvafakéreg termékek többsége ma Európa-szerte regisztrált gyógyszer. Izzo és Ernst adatai szerint a szabál-készítmények összforgalma rangsorban a hatodik volt a legnagyobb forgalmú gyógynövények között 2001-ben a fejlett gyógyszerpiaccal rendelkező országokban [16]. Az afrikai szilvafakéregből gyártott szerek népszerűsége szintén növekszik, alkalmazásuk Európa-szerte terjed.

### Tudományos vizsgálatok

Mindkét drog intenzív fitokémiai, *in vitro* és *in vivo* farmakológiai kutatások tárgya a hetvenes évektől kezdve. Ebben az időben élénkült meg a német, az olasz és a francia gyógyszeripar érdeklődése a BPH prevencióban és a tüneti kezelésben alkalmazható növényi gyógyszerek iránt. Ennek oka elsősorban a BPH prevalencia mutatók folyamatos emelkedése és a hatékony gyógyszerek hiánya volt [1]. Így a *Sabal*, a *Prunus africana*, sőt az *Urtica* és a *Cucurbita* gyógyszerkészítmények hamarabb jelentek meg az európai piacon, mint az ún. hormonális terápiaként bevezetett 5 $\alpha$ -reduktáz gátló finasterid, és az  $\alpha_1$ -adrenerg receptorgátlók (tamsulosin, alfuzosin, terazosin) [17]. Ez nagyban segítette a



2. ábra: *Prunus africana* Hook. (= *Pygeum africanum* Hook.): a kéreg hántása

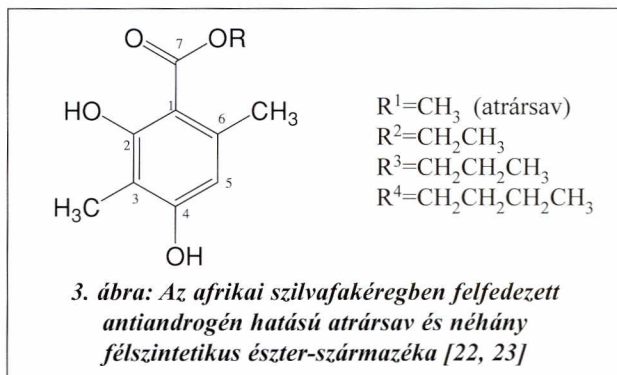


népszerűsödésüket Európában, majd az Egyesült Államokban, Kanadában, később pedig Japánban is.

### Hatásmechanizmus. Hatóanyagok

A hatásmechanizmus és a BPH-ban kedvező hatást okozó anyagok felderítése mindkét drog esetében a részleges sikerek és kudarcok sorozatából állt. A BPH etológiájával kapcsolatos elemzések hangsúlyozzák, hogy a kiváltó okokat és a kórkép kialakulásának pontos mechanizmusát ma is csak részben ismerjük. A hetvenes-nyolcvanas években a prosztataszövet kóros proliferációjának hátterében meghúzódó hormonális, gyulladásszerű, immunológiai és idegi szabályozási folyamatok szerepét a kórkép progressziójában még kevésbé ismerték kielégítően. Ez hátráltatta a szelektív és hatékony gyógyszerek és a hatáspecifikus növényi hatóanyagok felderítését. Az **I. táblázatban** tüntetjük fel azokat az anyagokat, amelyeknek ma szerepet tulajdonítanak a két drog leírt fontosabb farmakológiai hatásaiban.

Látható, hogy a két drog hatásmechanizmusa összetett, és az összetett mechanizmusért többkomponensű hatóanyagkomplexek felelősek. Mindkét drog kivonata több BPH-specifikus enzim aktivitását gátolja, csökkenti a sejtproliferációt, a gyulladásszerű folyamatokat. Fájdalomcsökkentő hatásról is beszámoltak. Érdekesség, hogy két nagyon különböző botanikai csoportból (pálmafélék



és rózsafélék) származó növény teljesen különböző szervrésze (termés, illetve fakéreg) több azonos, vagy nagyon hasonló szerkezetű anyagot tartalmaz. A két drogban farmakológiaiailag aktívnak talált hasonló anyagok a szterolok és bizonyos zsírsavak, míg az afrikai szilvafakéregben hosszúszenlancú alkoholokat és jellegzetes triterpéneket is a hatóanyagok közé sorolnak. Az elmúlt évben egy német kutatócsoport, *Schleich* és *munkatársai* több jellegzetes antiandrogén vegyületet, köztük egy szalicilsav-rokon anyagot, az atrársavat és N-butyl-benzol-szulfonamidot találtak [22, 23]. A kutatók véleménye szerint a meglepően egyszerű szerkezetű atrársav, magas *in vitro* androgénreceptor aktivitása alapján ígéretes új típusú BPH gyógyszer-jelölt lehet. Ezt igazolni látszanak az első felszintetikus észter-származékokkal kapott

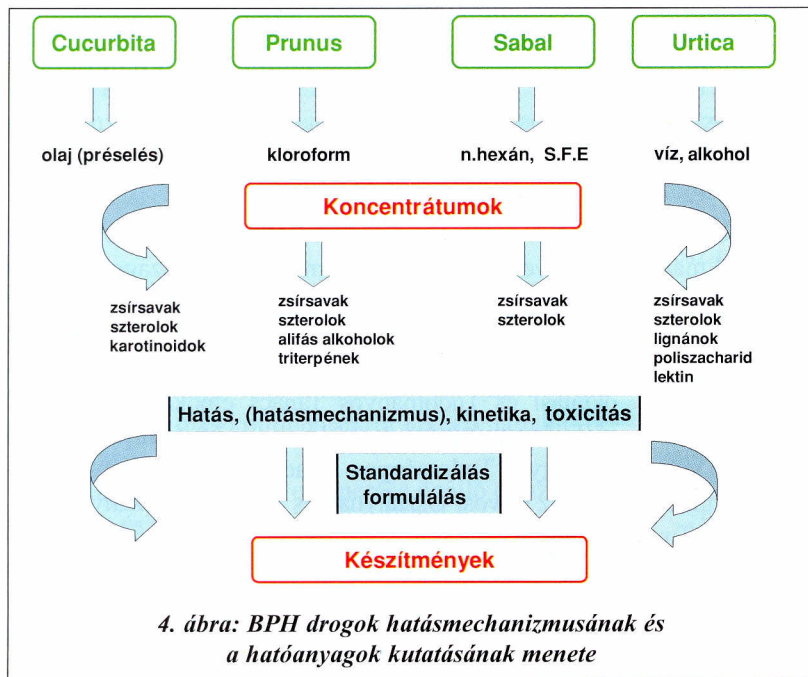
receptoraktivitási eredmények; több észter származék (**3. ábra**) receptoraktivitása jóval meghaladja a természetes alapvegyületét [23]. Amennyiben ezek a váratlan, érdekes eredmények megerősítést nyernek, az új hatóanyagok felfedezése megoldhatja a növény veszélyeztetettségével kapcsolatos gondokat; könnyen eredményezheti a növényi extraktumok felváltását az olcsóbb, egyszerűbben előállítható szintetikus hatóanyaggal, vagy annak valamilyen származékával.

A két drog hatásmechanizmusának és hatóanyagainak kutatása egyre szélesedő erőfeszítések kereteiben folyt a múlt század nyolcvanas éveitől. Több nagy és kisebb gyógyszer-gyár, és támogatásukkal nagyon sok kutató intézmény keresett BPH gyógy-

**I. táblázat**  
A szabálpálma termés és az afrikai szilvafa kéreg fő hatóanyagai és azok dokumentált hatása [7–9, 12–14, 18–21 alapján]

Drog	Hatóanyag	Hatás
<b>Szabálpálma termés</b>	Zsírsavak kapronsav, kaprinsav, kaprilsav mirisztinsav laurinsav leukotriének Szterolok β-szitoszterol sztigmaszterol	Antiandrogén Antiösztrogén 5α-reduktáz gátlás aromatáz gátlás Gyulladásgátló 5-lipoxigenáz gátlás ciklooxygenáz gátlás Immunstimuláló Sejtproliferáció gátló Apoptózis stimuláló
<b>Afrikai szilvafakéreg</b>	Zsírsavak mirisztinsav laurinsav linolsav stb. Szterolok β-szitoszterol-glükozid β-szitoszteron Hosszúszenlancú alifás alkoholok dokozanol dokozil-ferulát stb. Triterpének urzolsav friedelin stb.	Antiandrogén Antiösztrogén 5α-reduktáz gátlás aromatáz gátlás Gyulladásgátló 5-lipoxigenáz gátlás ciklooxygenáz gátlás Sejtproliferáció gátló növekedési faktorok gátlása





szerjelöltnek alkalmas természetes anyagokat és szintetikus molekulákat. Ezek a kutatások egymást is befolyásolták, stimulálták (4. ábra). A szintetikus szteroid finasterid alapötletét az androgén-ösztrogén egyensúly kóroki szerepének felismerése és a szerkezet-hatás közötti összefüggések vizsgálata eredményezte. A szabáltermés és az afrikai szilvafakéreg vizsgálatait a fitoszterolok alkalmazhatóságának jóval korábbi felismerése megelőzte és kedvezően befolyásolta [24]. Hasonló hatással voltak a tökmag, a csalángyökér [2, 3] és a rozs-pollen egyidejűleg folyó vizsgálatait. Gyakorlatilag egy időben keresték mindegyik drogban a BPH-ban aktív hatóanyagokat és azok hatásmechanizmusát, és meglepő módon mindegyikben olyan jellegzetes szterol- és zsírsav-származékokat találtak, amelyek a hatással összefüggésbe hozhatók.

A gyártók egyik drogban sem jelölnek meg kiemelkedő fontosságú hatóanyagot, hanem mindkét drog hatásában több vegyületsoport együttes szerepét tartják fontosnak. Ilyen anyagok elsősorban a szabad és észterezett zsírsavak és hosszúszenlancú alifás alkoholok, valamint a szterolok. A készítményeket a legtöbb gyártó a zsírsavakra, azok észtereire és/vagy a szterolokra standardizálja. Feltételezhető más, eddig még ismeretlen vegyületek szerepe is. Erre utalnak azok az analitikai eredmények, amelyeket különböző gyártóktól származó kereskedelmi *Sabal*-készítmények összehasonlításával kapcsolatban egy edinburghi kutatócsoport, *Habib és Wyllie* közölt 2004-ben [25]. Összesen tizennégy európai gyártó 1–1 termékének szabad zsírsav, egyszerű zsírsavészter és glicerid összetevőit határozták meg előzetes csoportelválasztást követően. Nem kevesebb, mint 13 szabad zsírsavkomponenst találtak. Feltűnő volt több

rövid szénlancú zsírsav (kapronsav, kaprilsav, kaprinsav, laurinsav) jelenléte. E vizsgálatok legfontosabb eredménye azonban az, hogy a 14 készítmény szabad és kötött zsírsavösszetétele nagyon jelentős szórást mutat. A hatás szempontjából legfontosabbnak tartott szabad zsírsavtartalom 40 és 80% között változott, míg az egyszerű zsírsavészter tartalom 1,5 és 16,7%, a hosszú szénlancú egyszerű észter tartalom 0,7 és 1,36%, végül a gliceridek mennyisége 6,8 és 52,15% közötti értékeket adott. Amennyiben a termékek hatásossága valóban a szabad zsírsav tartalmuktól függ, akkor a fenti szélső értékek aránya figyelmeztetően nagy minőségi különbséget jelenthet. A szerzők megállapítják, hogy éppen olyan termékekkel (*Permixon* és *Prostamol Uno*) végezték a legtöbb humán kísérletet, amelyek szabad és kötött zsírsav tartalma nagyon jelentősen eltérő. A humán vizsgálatok nem jeleznek ilyen mértékű minőségi különbségeket. Ennek egyik kézenfekvő magyarázata az, hogy ezekben a kivonatokban feltehetően még más aktív összetevők is vannak.

A *Prunus africana* készítményeket alkotó koncentrátum hatóanyag összetétele szintén nagyon komplex. *Bombardelli és Morazzoni* a lipid-frakció nagyfelbontású gázkromatogramjában 18 nagyobb mennyiségben jelenlévő komponenst azonosított. Megemlítik, hogy Afrika különböző területeiről származó drogminták összetétele jelentősen különbözhet, ezért hangsúlyozzák a szelektív, standardizált extrakciós eljárás, valamint a precíz analitikán alapuló készítménybeállítás fontosságát [7].

Ezek az eredmények egyrészt jelzik az úgynevezett „hatóanyag” megjelölések lehetőségeit és korlátait, és ismét aláhúzzák a gondos analitikai termékminősítés fontosságát még kémiaiilag ennyire összetett termékek-nél is. Ilyen típusú növényi szerek esetében csak a pontos kémiai és farmakológiai jellemzés, és a gondosan tervezett és kivitelezett klinikai vizsgálatok összessége adhat garanciát a reprodukálható terápiás hatásra.

## IRODALOM

Az 1–25. sz. irodalom az MGYT honlapjáról ([www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

E. Háznagy-Radnai and K. Szendrei: *Two new herbal drugs in the VIII. Edition of the Hungarian Pharmacopoea: Saw palmetto berry and African plum tree bark. Part. 1.*