

Anxiolitikus és szedatív fitoterapeutikumok farmakológiája

Dr. Zupkó István

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, Szeged

A fitoterapeutikumok megítélése, gyógyításban elfoglalt helye alapvetően megváltozott az elmúlt mintegy két évtizedben. Népszerűségük, jelenlétük is emelkedett, ennél azonban fontosabb az a tudományosan kritikus igényesség, amivel napjainkban jellemezzük a gyógyszerként használt növényi preparátumok farmakológiai hatásspektrumát. Ez egyrészt magában foglalja a hatáshordozó komponensek azonosítását és mechanizmusuk feltárását, másrészt a terápiás effektusok jellemzését az evidencia alapú medicina irányelvei szerint. Ennek értelmében a kivonatok terápiás értékét, hatékonyságát és tolerálhatóságát manapság ugyanolyan randomizált és placebo-, illetve referenciakészítménnyel kontrollált klinikai vizsgálatokban határozzák meg, mint amiket a fejlesztés alatt álló szintetikus farmakonok értékelésére terveznek. Jelen közlemény célja azoknak a szedatív és anxiolitikus hatású fitoterapeutikumoknak a farmakológiai áttekintése, melyek a széles körű ismertségen túl a legszigorúbb értékelési kritériumok szerint is hatékonyak.

A tárgyalandó növényi preparátumok farmakológiai áttekintése előtt célszerű elkülöníteni a szedatív, illetve szedatohipnotikus és az anxiolitikus effektust. Humán alanyokon ugyanis gyakran nehézségekbe ütközik a nyugtató és a szorongásoldó hatások izolálása, állatkísérletesen viszont ezek szétválasztása nem jelent problémát. Előbbin olyan diffúz idegrendszeri gátlást értünk, amit a spontán mozgások csökkenésével jellemezzünk. Az anxiolitikus szerek csökkentik a kísérletesen kiváltott stresszhelyzetekben az elkerülő reakciókat, így pl. egerek kevésbé húzódnak vissza a ketrecük erősen megvilágított területéről. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy egy növényi kivonat – részben a több hatékony tartalomanyag miatt – egyszerre mutathat szedatív és anxiolitikus hatást.

Valeriana officinalis

Az orvosi macskagyökér (*Valeriana officinalis*) földalatti részének kivonatát már az ókorban is használták szedatívumként. A drog jellegzetes hatóanyagai a valepotriátok (valeriana epoxitriészterek), ismertebb képviselőik a valtrátum, az acevaltrátum és a didrovaltrátum. Általánosan elfogadott, hogy ezek a tartalomanyagok felelősek a kivonat szedatív-anxiolitikus hatásaért, ám az utóbbi években többen átértékelték ezt a klasszikus tételt. Egyrészt csak a didrovaltrátum csökkentette egerek motilitását, a többi valepotriát nem. Másrészt a monoterpén valerénsavról és valerénolról megállapították, hogy nagy affinitással kötődnek a GABA_A receptorhoz, azon modulátor hatást váltanak ki és fokozzák a GABA hatását. A két izolált vegyület állatkísérletesen anxiolitikusnak bizonyult, ám a receptor pontmutációját expresszáló egereken a várt hatás elmaradt. Emellett a valerénsav a GABA enzimikus lebontását is gátolja. A valepotriátok direkt hatása ellen szól azok kémiai instabilitása is, különösen folyékony gyógyszerformában (pl. tinktúra). Igazolták azonban, hogy bomlástermékük, a baldrinál szedatív hatású, csökkenti a rágcsálók spontán motilitását. A növény egyik alkaloidját, az aktinidint benzodiazepin agonistának találták, így a kivonat jól ismert eredő hatása minden bizonnyal egy sokkomponensű rendszer szinergizmusaként jön létre. A központi idegrendszeri hatások mellett a didrovaltrátum és a valerénol izolált bélpreparátumon a papaverinnel összevethető simaizom-relaxáns hatást fejt ki, ami terápiásan szintén kihasználható (1).

Egy 202 beteget involváló, randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálatban 600 mg valeriana-kivonatot vagy 10 mg oxazepamot kaptak nem organikus insomniában szenvedő betegek hat hétig. A vizsgálat végén az alvás minőségét a kivonatot kapók legalább annyira jónak tartották, mint a benzodiazepinnel kezelték. A kivonatra állított csoportban ritkább volt a regisztrált mellékhatás és többen ítélték nagyon jónak a kapott szert.

A kivonat hatékonyságát többen vitatják. Egy 29 kontrollált klinikai vizsgálatot elemző összefoglalás arra a következtetésre jut, hogy a valeriana-kivonat biztonságos, de nem kellően hatékony. Megjegyzendő, hogy a forrásként felhasznált vizsgálatok rövid időtartamúak voltak, jelentős részükben legfeljebb két hétig alkalmazták az összehasonlítandó szereket.

Humulus lupulus

A komló (*Humulus lupulus*) évszázadok óta ismert söripari alapanyag, a növény tobozkájának (Lupuli flos) vizes-alkoholos kivonata az egyik legrégebbi szedatohipnotikumunk. A tobozka illóolajában több száz mono- és szeszkviterpén komponenst azonosítottak, a legjellemzőbb tartalomanyagok azonban a floroglucinolok, ezek közül legismertebb a humulon és a lupulon. A kivonat hatásának tisztázását nehezíti, hogy állatkísérletesen nem sikerült egyértelműen igazolni a szedatív, illetve anxiolitikus hatást. A kivonatban keletkező 2-metil-3-buten-2-ol csökkenti ugyan a rágcáslok spontán mozgását, nagy adagban (800 mg/kg) narkózist okoz, ám a gyógyászatban használt kivonatok olyan csekély mennyiségben tartalmazzák ezt a vegyületet, hogy jelentős hatása kizárható. A legtöbb vizsgálati eredmény szerint az említett floroglucinolok és rokon vegyületeik felelősek a kivonat hatásáért, ám azok mechanizmusa tisztázatlan, és maguk az észlelt hatások is gyakran ellentmondásosak. A humulonban dúsított frakció szedatív hatást váltott ki patkányokon, míg a lupulonban és származékaiban gazdag kivonat anxiolitikusnak bizonyult, emellett mindkettő produkált antidepresszánsokra jellemző effektusokat is. Ugyanakkor a flavonoidokban dúsított kivonat eddig azonosítatlan komponensei kötődnek az agyi szerotoninerg 5-HT₆ és melatoninerg ML₁ és ML₂ receptorokhoz.

A komló további hatékony komponensei közül kiemelendő a 8-prenil-naringenin, ami az egyik legpotensebb fitoösztrogén, valamint a széles tumorellenes hatásspektrumot mutató xantohumol (2).

A komlókivonat klinikai értékelését nehezíti, hogy szinte minden vizsgálat kombinációt alkalmaz, a legtöbb esetben valeriana-kivonattal. Egy 28 napig tartó, placebo-kontrollált vizsgálatban 184, enyhe insomniában szenvedő felnőttet randomizáltak placebót, difenhidramint és vizes-metanolos komló-valeriana kivonatot kapó csoportra. A difenhidramin napi adagja 50 mg volt, a betegek 14 napig kapták, amit 14 napos placebo-kezelés követett. A kivonatok (napi adagjuk: 374 mg valeriana és 83,8 mg komló) 28 napig kapták a betegek. Minden résztvevő reggelente értékelte alvásának szubjektív paramétereit, emellett egy részüket alváslaboratóriumban műszeresen is vizsgálták. A legtöbb értékelt paraméterben nem találtak szignifikáns eltérést a három csoport között. Az alvás alanyok által megítélt minőségét csak az antihisztamin növelte, az életminőség fizikális komponensét pedig a kivonat-kombináció javította szignifikánsan. A csoportok között a tolerálhatóságban sem mutatkozott érdemi különbség (3). Egy korábbi vizsgálat szerint a növényi kombináció alvászavarokban kimutatható hatékonysága nem tér el az összehasonlításra használt benzodiazepinétől. A kéthetes kezelés elhagyása után azonban a benzodiazepinnel kezelteknél gyakoribb volt a megvonási tünet, ami arra utal, hogy a kivonatoknak kedvezőbb a dependenciapotenciálja.

Passiflora incarnata

A golgotavirág (*Passiflora incarnata*) alkalmazása hazánkban még kevésbé terjedt el, gyógyászati célra levelének, illetve hajtásának kivonata használható. A vizes kivonatról szedatív, az alkoholosról anxiolitikus állatkísérletes eredményeket közöltek.

Az extraktumok hatásért felelős komponensei, illetve azok mechanizmusa nem teljes mértékben tisztázottak. Kimutatták, hogy egyik flavonoidja, a krizin kötődik az agyi benzodiazepin receptorokhoz in vitro, és kompetícióban áll a flunitrazepammal. In vivo egéren a diazepamhoz hasonlóan anxiolitikus hatást mutat, ami flumazenil-előkezeléssel kivédhető. Kiemelendő, hogy az anxiolitikus adag 30-szorosa mellett sem tapasztaltak szedatív hatást. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a krizin a benzodiazepin receptorok parciális agonistája. A növény egy további komponense, a maltol potenciálja a hexobarbital hipnotikus hatását és kivédi a pentetrazollal kiváltott görcsöt.

A kivonat anxiolitikus hatékonyságát randomizált, kettős-vak klinikai vizsgálattal igazolták. Harminchat, generalizált szorongásban szenvedő felnőttet randomizáltak két csoportra; a betegek egyik fele napi 45 csepp *Passiflora incarnata* extraktumot kapott, másik felét napi 30 mg oxazepammal kezelték 28 napon át. A szorongás súlyosságát HAM-A skála (Hamilton Anxiety Rating Scale) segítségével hat alkalommal értékelték. Az oxazepam hatása gyorsabban alakult ki, már a 4. napon jelentősen mérsékelte a betegek tüneteit, ekkor a kivonat még nem volt hatásos. A 7. naptól ugyanakkor tovább csökkentek az összesített pontértékek, és a két kezelés között a továbbiakban nem találtak szignifikáns eltérést.

Tolerálhatóság tekintetében jobbnak tűnt a kivonat: a regisztrált mellékhatások többségében nem találtak markáns eltérést, ám a munkateljesítmény romlása szignifikánsan gyakoribb volt az oxazepammal kezelték között. A növény tartalmaz ugyan cianogén komponenseket (pl. ginokardin), ám ezekre visszavezethető toxikus hatásokról nem számoltak be.

A golgotavirág kivonata használható adjuvánsként addikt betegek elvonási tüneteinek kezelésére. Egy klinikai vizsgálatban 65 ópiátfüggőtől vonták meg a megszokott szert, majd 14 napon keresztül kaptak clonidin és *Passiflora*-extraktum, illetve clonidin és placebo kombinációt. Az elvonási tünetek intenzitását naponta értékelték egy négyfokozatú skálán. Az értékelt 11 fizikális tünet esetén (pl. diarrhoea, fokozott izomtónus, gastrointestinalis görcsök) nem találtak jelentős kezelésfüggő eltéréseket, ám öt mentális tünet (pl. szorongás, irritabilitás) összesített intenzitása már a 2. naptól szignifikánsan enyhébb volt a kivonattal is kezelt csoportban. Az összes értékelt elvonási tünet eredő intenzitása az utolsó (14.) napon volt kedvezőbb a kivonatot is kapó betegek körében (4).

A bemutatott három példa terápiás értéke meggyőző, hatásuk bizonyítottasága a legszigorúbb elvárásoknak is megfelel. Hatékonyságuk és tolerálhatóságuk alapján a jelenleg használt szintetikus anxiolitikumok, illetve szedatohipnotikumok vonzó alternatívái lehetnek.

Jelentőségük azonban túlmutat az adott indikációban elfoglalt helyükön; megrajzolják a fitoterápia perspektíváját. A növényi készítményeket ugyanis nem az évszázados használat vagy a széles körű ismertség teszi értékessé, hanem az egzakt farmakológiai vizsgálatokból származó eredmények. A fitoterapeutikum éppen annyiban lehet a kurrens szintetikus szerek alternatívája, amennyiben azokkal azonos körülmények között, ugyanolyan szigorú klinikai vizsgálatokban bizonyítja gyógyító erejét.

Megjelent a Magyar Családorvosok Lapja mellékletében a Pharma és Flóra Folyóirat 2010. szeptemberi számában.

IRODALOM:

1. Patocka J, Jakl J: Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *J. Appl. Biomed.* 8: 11-18, 2010
2. Zanolli P, Zavatti M: Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J. Ethnopharmacol.* 116: 383-396, 2008
3. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 28: 1465-1471, 2005
4. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A: *Passiflora*: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 94: 1-23, 2004