

Pregled učinkovin brez recepta in prehranskih dopolnil za bolezni centralnega živčnega sistema

A review of OTC drugs and food supplements for neurodegenerative diseases

Damjan Janeš

Povzetek: Zaradi vse daljše življenjske dobe postajajo neurodegenerativne motnje, kot so Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, vse hujši zdravstveni problem starejše populacije. Stanje je zelo resno, saj nobeno dosedane zdravljenje ne uspe upočasniti ali ustaviti poteka bolezni, blažimo lahko samo spremljajoče znake. Vzrok za to je še vedno relativno slabo poznavanje vzrokov za nastanek teh bolezni. Zaradi omejene uspešnosti sinteznih učinkovin raste zanimanje za alternativna zdravljenja, predvsem z rastlinskimi snovmi in učinkovinami. Članek podaja pregled klinično preizkušenih in tradicionalnih zdravilnih rastlin, izvlečkov, učinkovin in prehranskih dopolnil, ki jih uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje neurodegenerativnih bolezni.

Ključne besede: rastlinska zdravila, fitoterapija, neurodegenerativne bolezni, Alzheimerjeva bolezen, Parkinsonova bolezen.

Abstract: Due to longer life, neurodegenerative disorders like Alzheimer's and Parkinson's disease have become a major health problem of senior population. The situation is very serious, since no treatment up to date is successful in changing course or stopping the disease. The major reason for this is limited knowledge of the causes for diseases. Due to limited success of synthetic drugs, the interest in alternative medicine, especially phytotherapy has been constantly increasing. This article is a review of clinically tested and traditionally used herbs, herbal drugs, extracts, isolated compounds and food supplements that have been used for prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: herbal medicines, phytotherapy, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

1 Uvod

Za neurodegenerativne bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS) je značilna napredujoča in nepovratna izguba nevronov v določenih predelih možganov. Pri Alzheimerjevi bolezni propadejo nevroni v hipokampusu in možganski skorji, zaradi česar so prizadete spominske in kognitivne funkcije, pri Parkinsonovi bolezni pa propadejo nevroni bazalnega ganglija, zaradi česar se pojavijo težave pri kontroliranju telesnih gibov. Neurodegenerativne bolezni CŽS so predvsem motnje, ki se pojavijo pri starejših ljudeh, Parkinsonova bolezen nastane pri več kot 1 % ljudi pri 65 letih starosti, pogostnost Alzheimerjeve bolezni je višja in sicer pri 10 % iste populacije. Omenjene bolezni predstavljajo precej velik medicinski in socialni problem, saj smo pri terapiji omejeni le na simptomsko zdravljenje bolezni, ki ne spremeni poteka bolezni, zato je toliko bolj pomembno preprečevanje njenega nastanka (1).

Pred razvojem moderne medicine so ljudje za zdravljenje bolezni CŽS uporabljali številna zdravila iz narave (2) in še pred dvesto leti so v farmakopejah prevladovali rastlinske snovi in izvlečki (3). Odkritja številna pomembnih zdravilnih učinkovin, npr. atropina, pilokarpina, srčnih glikozidov, tubokurarina in reserpina, temeljijo na tradicionalni uporabi zdravilnih rastlin. V zahodni medicini se ponovno uveljavlja zdravljenje z rastlinskimi snovmi in učinkovinami kot »naravnejša« ali

»mehkejša« alternativa sinteznim učinkovinam (2) ali kot iskanje uspešnejše alternative, ko klasična zdravila niso več učinkovita (4).

2 Alzheimerjeva bolezen

Alzheimerjeva bolezen je kompleksna heterogena duševna bolezen, za katero je značilna od starosti odvisna izguba spomina in prizadetost številnih kognitivnih funkcij. Pri tej bolezni nastanejo številne spremembe v možganih, med drugim pojav nevrofibrilarnih pentelj in ekstracelularnih plakov β -amiloida. Bolezen prizadene nevrone v možganski skorji in subkortikalne nevrone. Vzroki za nastanek bolezni še niso v celoti pojasnjeni (1, 3, 5). Alzheimerjeva bolezen je najpogostejša oblika demence, na svetu je dvajset milijonov bolnikov (3). Zaradi vse daljše življenjske dobe ljudi in vse večje prizadetosti kognitivnih funkcij predstavlja velik zdravstveni problem. Za preprečevanje najhujših oblik te uničevalne bolezni potrebujemo učinkovito odkrivanje in zgodnje zdravljenje (5).

2.1 Ginko (*Ginkgo biloba* L.)

Izvleček ginkovih listov je najpopularnejše rastlinsko zdravilo v Evropi. Uporabljamo ga predvsem za zdravljenje zgodnjih znakov Alzheimer-

jeve bolezni in žilne demence. Do sedaj so o njem objavili preko 120 kliničnih študij (6). Številne klinične študije so pokazale učinkovitost izvlečka ginka v odmerkih 120 – 240 mg za izboljšanje znakov Alzheimerjeve bolezni. Najbolj učinkovit je standardiziran izvleček s 24 % ginkovih flavoglikozidov. Izvleček značilno poveča pretok krvi v možganih in s tem oksigenacijo možganov. Dokazali so, da najboljše rezultate dosežemo v zgodnjih fazah bolezni. Na živalskih modelih so pokazali, da izvleček normalizira acetilholinske receptorje v hipokampusu in poveča holinergično aktivnost. Izvleček tudi preprečuje toksičnost β -amiloida, ki je ključen za razvoj bolezni (3), vendar še vedno potrebujemo dodatne nadzorovane študije za zanesljivo potrditev izboljšanja kognitivnih funkcij pri bolnikih in prospektivne študije na ustreznem vzorcu in z ustreznim trajanjem za dokaz učinkovitosti pri preprečevanju bolezni (4). Uporaba zdravil iz ginka je sicer varna, potrebna pa je previdnost pri bolnikih, ki imajo antikoagulacijsko terapijo. Zdravljenje z izvlečkom ginka je smiselno le za preprečevanje bolezni, saj so po dosedanjih podatkih pri blagih do zmernih oblikah Alzheimerjeve bolezni inhibitorji acetilholinesteraze bolj učinkoviti (3).

2.2 Galantamin

Galantamin je alkaloid, ki so ga izolirali iz malega zvončka (*Galanthus nivalis* L.) (3). Spojino so odkrili slučajno v 50. letih 20. stoletja pri preizkušanju rastlinskih izvlečkov za zdravljenje bolečin živčnega izvora in otroške paralize (7). Deluje kot selektivni kompetitivni inhibitor acetilholinesteraze v možganih. Poleg tega alosterično modificira nikotinske receptorje in poveča presinaptični odziv na acetilholin. Pri bolnikih z blago obliko Alzheimerjeve bolezni v odmerku 24 mg v primerjavi s placebom značilno izboljša kognitivne funkcije (3). Bolniki ga dobro prenašajo, čeprav ima nekatere holinergične stranske učinke, zato so pripravili njegove analoge, ki jih še preizkušajo (7).

2.3 Huperzin A

Huperzin A je alkaloid iz rastline *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murr.) Trevisan, ki jo na Kitajskem uporabljajo že stoletja za zdravljenje kognitivnih motenj in demence. Je močan, visoko specifičen in reverzibilen inhibitor acetilholinesteraze (8). Klinične študije so pokazale, da značilno izboljša znake Alzheimerjeve bolezni in ostalih demenc (3). Huperzin A ščiti celice pred učinki vodikovega peroksida, β -amiloidnega proteina, ishemijo in apoptozo, ker med drugim vpliva na oksidativni stres, modifikacijo β -amiloidnega proteina, ekspresijo apoptoznih proteinov in ekspresijo ter izločanje živčnega rastnega faktorja (8, 9).

2.4 Vinpocetin

Vinpocetin je derivat vinkamina, spojine iz listov navadnega zimezelena (*Vinca minor* L.). Učinkovino so razvili na Madžarskem pred približno dvajsetimi leti. Učinkovitost vinpocetina so proučevali v številnih kliničnih študijah, ki pa so jih žal slabo načrtovali, tako da podatki o učinkovitosti spojine niso zanesljivi (3).

2.5 Melisa (*Melissa officinalis* L.) in žajbelj (*Salvia officinalis* L.)

Za meliso so dokazali holinergično aktivnost na nikotinskih in muskarinskih receptorjih CŽS. Pri bolnikih z blago do zmerno

Alzheimerjevo boleznijo izboljša kognitivne funkcije. Bolniki kažejo značilno napredovanje po šestnajstih tednih zdravljenja. Pri zdravih ljudeh uravnava razpoloženje in izboljša kognitivne funkcije. Tudi izvlečki žajblja so pri bolnikih z blago do zmerno Alzheimerjevo boleznijo značilno izboljšali kognitivne funkcije po zdravljenju, ki je trajalo šestnajst tednov (3). Izvlečki vsebujejo monoterpenke aldehide, polifenolne flavonoide (rožmarinska kislina) in monoterpenke glikozide, ki delujejo antioksidativno in imajo afineiteto do nikotinskih in muskarinskih receptorjev v skorji možganov, zaradi tega lahko igrajo pomembno vlogo pri izboljšanju kognitivnih funkcij (4). Pri zdravljenju z žajbljem so se pojavili stranski učinki, podobni kot pri sinteznih inhibitorjih acetilholinesteraze, zato so za zdravljenje bolj primerni izvlečki melise (3).

2.6 Rastlinska zdravila, ki so učinkovita na živalskih ter »in vitro« modelih

Učinkovine in izvlečki rastlin, ki so učinkoviti na živalskih modelih Alzheimerjeve bolezni (5, 10, 11, 12):

- inhibitorji kopičenja β -amiloida (kurkumin iz *Curcuma longa* L., nikotin iz *Nicotiniana tabacum* L., *Dispacus asper* Wall.)
- antioksidanti in inhibitorji apoptoze (resveratrol iz rdečega vina, *Centella asiatica* (L.) Urban, *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Bacopa monnieri* (L.) Pennell, *Biota orientalis* (L.) Endl., *Celastrus paniculatus* Willd.)
- inhibitorji acetilholinesteraze (anisodamin iz *Anisodus tanguticus* (Maxim.) Pascher, *Panax vietnamensis* Ha & Grushv., *Evodia rutaecarpa* (A. Juss.) T. Hartley)
- protivnetne učinkovine (kurkumin iz *C. longa*, *Nelumbo nucifera* Gaertn.)
- inhibitorji GABA transaminaze (*Gastrodia elata* Blume)
- holinergični agonisti (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.)

Učinkovine in izvlečki rastlin, ki so učinkoviti »in vitro«:

- inhibitorji kopičenja β -amiloida (tenuigenin iz *Polygala tenuifolia* Willd., *Curcuma longa* L., *Acorus gramineus* Aiton, indirubin iz *Indigofera tinctoria* L.)
- antioksidanti in inhibitorji apoptoze (*C. longa*, *Panax ginseng* C. Meyer, izvleček rdečega vina in resveratrol, *Bacopa monnieri* (L.) Pennell, epigalokatehin galat in izvleček zelenega čaja iz *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Pycnogenol® iz *Pinus maritima* Mill.)
- inhibitorji acetilholinesteraze (*P. ginseng*, *Ptychopetalum olacoides* Benth., *Narcissus* sp., zeatin iz *Fiatoua villosa*, *Salvia* sp.)

2.7 Zdravilne rastline tradicionalne medicine

Tradicionalna uporaba zdravilnih rastlin za kognitivne motnje zajema ogromno število rastlinskih vrst na vseh celinah sveta (2).

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Evropi: *Salvia* sp., *Melissa officinalis* L., *Petroselinum crispum* (P. Mill.) Nyman ex A.W. Hill, *Ferula*

gummosa (galbaniflua) L., Syzygium aromaticum (L.) Merr. & Perry, Anacardium orientale L., Chamomilla recutita L., Achillea millefolium L., Adiantum capillus-veneris L., Horminum sp., Eryngium caeruleum M. Bieb., Foeniculum vulgare P. Mill., Asparagus officinalis L., Cichorium endivia L., Cinnamomum verum J. Presl, Carum carvi L., Lavandula angustifolia P. Mill., Valeriana celtica L., Zingiber officinale Roscoe, Piper nigrum L., Alpinia galanga (L.) Sw., Levisticum officinale W. D. J. Koch, Caryophyllus sp., Myristica fragrans Houtt., Piper cubeba L. f., Coriandrum sativum L., Convallaria majalis L., Euphrasia officinalis L., Origanum majorana L., Ocimum basilicum L., Lavandula stoechas L., Corydalis sp., Galanthus sp., Rosmarinus officinalis L., Artemisia absinthium L., Anthriscus cerefolium (L.) Hoffmann.

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Ameriki: *Clematis sp., Larrea tridentata (Sesse & Moc. ex DC.) Coville, Oplopanax horridus (J. Smith) Miq., Capsicum annuum L., Ginkgo biloba L., Centella asiatica (L.) Urban, Chrysanthemum sp., Rosmarinus officinalis L., Lachnanthes tinctoria Walt. Ell., Tagetes lucida Cav., Theobroma cacao L., Medicago sativa L., Brugmansia candida X, Lantana camara L., Ananas comosus (L.) Merr., Chenopodium ambrosioides L., Lactuca sativa L., Erythroxylum catuaba A. J. Silva ex Raym.-Hamet, Paullinia cupana Kunth., Unonopsis veneficiorum (Mart.) R. E. Fr., Unonopsis stipitata Diels, Justicia ideogenes Leonard, Galactophora crassifolia (Müll. Arg.) Woodson, Mandevilla steyermarkii Woodson, Parahamcorna amapa, Vismia tomentosa Ruiz & Pav., Tabernaemontana heterophylla Vahl., Lundia erionema DC., Memora schomburgkii (DC.) Miers, Schlegelia macrophylla Ducke, Pagaea recurva (Benth.) Benth., Barbieria pinnata (Pers.) Baill., Cassia lucens Vogel, Gnetum nodiflorum Brongn.*

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Afriki: *Pistia stratiotes L., Asparagus africanus Lam., Hydrolea glabra Schumach. & Thonn., Digitaria sp., Pleiocarpa pycnantha (K. Schum.) Stapf, Spondias mombin L., Aframomum melegueta (Roscoe) K. Schum., Symphonia globulifera L. f., Glyphaea brevis (Spreng.) Monach., Ximenia americana L., Crinum glaucum A. Chev., Crinum jagus (J. Thoms.) Dandy, Opilia celtidifolia (Guill. & Perr.) Walp., Canthium glabriflorum Hiern.*

Zdravilne rastline tradicionalne medicine v Aziji:

- **Kitajska** (*Huperzia serrata* (Thunb. ex Murr.) Trevisan, *Scutellaria sp., Lonicera sp., Pittosporum sp., Isatis tinctoria L., Pinellia ternata* (Thunb.) Makino, *Acorus gramineus* Sol. ex Aiton, *Angelica dahurica* (Fisch.) Benth. & Hook. f., *Atractylodes macrocephala* Koidz., *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax, *Ligusticum chuanxiong* Oliv., *Polygala tenuifolia* Willd.)
- **Koreja** (*Acorus calamus L., Acorus gramineus* Sol. ex Aiton, *Bupleurum falcatum L., Dioscorea batatas* Turcz., *Epimedium koreanum* Nakai, *Poria cocos* (Schwein.) F. A. Wolf, *Zizyphus jujuba* Mill., *Dendrobium moniliforme* (L.) Sw., *Thuja orientalis* (L.) Franco, *Torilis japonica* (Houtt.) DC., *Rubus coreanus* Miq., *Cornus officinalis* Siebold & Zucc., *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill., *Morinda officinalis* F. C. How, *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr., *Polygala tenuifolia* Willd., *Phlomis umbrosa* Turcz., *Panax ginseng* C. Meyer, *Rehmannia glutinosa* (Gaertner) Libosch. ex Fischer & C. Meyer, *Cinnamomum cassia* Nees ex

Blume, *Alisma canaliculatum* A. Braun & C. D. Bouche, *Dioscorea japonica* Thunb., *Cistanche salsa* (C. A. Mey.) Beck.)

- **Japonska** (*Citrus aurantium L., Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker Gawl., *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino, *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC., *Panax ginseng* C. Meyer, *Ledebouriella seseloides* (Hoffm.) H. Wolff, *Glycyrrhiza glabra L., Zingiber officinale* (Makino) M. Hiroe, *Chrysanthemum sp., Poria cocos* (Schwein.) F. A. Wolf.)
- **Ayurveda** (*Bacopa monnieri L., Alternanthera sessilis* (L.) DC., *Acorus calamus L., Piper longum L., Convolvulus pluricaulis* Chois., *Aconitum chasmanthum* Stapf., *Glycyrrhiza glabra L., Tinospora cordifolia* (Willd.) Hook. f. & Thomson, *Emblia officinalis* Gaertn., *Terminalia bellerica* (Gaertner) Roxb., *Acorus calamus L., Embelia ribes* Burm.f., *Sida spinosa L., Semecarpus anacardium L., Coelogyne evalis, Boerhaavia diffusa L., Desmodium gangeticum* (L.) DC., *Baliospermum montanum* (Willd.) Muell.-Arg., *Polygonatum verticillatum* (L.) All., *Withania somnifera* (L.) Dunal, *Celastrus paniculatus* Willd., *Sesbania grandiflora* (L.) Pers., *Canscora decussata* Roxb. Roem. & Schult., *Gmelina arborea* Roxb., *Terminalia chebula* Retz., *Nardostachys jatamansi* (D. Don) DC., *Centella asiatica L., Michelia champaca L., Acanthopanax trifoliatum* (L.) S. Y. Hu, *Dimocarpus longan* Lour., *Casuarina equisetifolia L., Iris germanica* L.)

3 Parkinsonova bolezen

Parkinsonova bolezen je klinični sindrom, za katerega je značilna triada znakov: tresavica, rigidnost in akinezija, ki so posledica propadanja dopaminergičnih nevronov v področju *substantia nigra* v možganih. Različne teorije o vzroku nastanka bolezni vključujejo nepravilno delovanje mitohondrijev, oksidativni stres, delovanje ekscitotoksinov, pomanjkanje nevrotrofnih faktorjev, imunske in okoljske dejavnike, kot je neustrezna prehrana (1, 13). Predvsem pa ostaja odprto vprašanje, zakaj so specifični nevroni selektivno občutljivi na bolezen.

Zdravljenje Parkinsonove bolezni lahko razdelimo na tri kategorije: 1) zaščitno ali preventivno zdravljenje, 2) simptomsko zdravljenje in 3) regenerativno zdravljenje. Nobeden od danes poznanih načinov ne upočasni ali ustavi poteka bolezni (13).

3.1 Antioksidanti

Vse več podatkov je o tem, da so bolniki s Parkinsonovo boleznijo pod povečanim oksidativnim stresom, kar še posebej prizadene dopaminergične nevrone, ker v njih poteka oksidativni metabolizem kateholaminov. Raziskave kažejo, da igrajo antioksidanti pomembno vlogo pri preprečevanju bolezni. Predvsem so pomembni vitamin C in E, karotenoidi in selen, ki jih zaužijemo s hrano. Ugotovili so, da bolniki s Parkinsonovo boleznijo uživajo premalo zelenjave in preveč ogljikovih hidratov in maščob (13).

3.2 Bob (*Vicia faba L.*)

Na raven dopamina v možganih lahko vplivamo z vnosom določenih živil. Nekatera živila so dober vir levodope, ki jo sicer uporabljamo za zdravljenje simptomov Parkinsonove bolezni. 100 g boba (*Vicia faba*

L.) vsebuje 250 mg levodope, kar je standarden odmerek. Levodopo najdemo tudi floridskem baržunastem fižolu (*Mucuna pruriens* (L.) DC). Omenjeno rastlino uporabljajo tudi v Ayurvedi za zdravljenje znakov Parkinsonove bolezni (13).

3.3 Tirozin

Sintezo dopamina lahko povečamo z večjim vnosom prekursorja, aromatske aminokislina tirozina. Učinkovito je tudi omejevanje uživanja piridoksina (vitamina B₆), ker deluje kot antagonist levodope (13).

4 Zaključek

Nobeno dosedaj poznano rastlinsko zdravilo ali prehranski dodatek ne spremeni ali ustavi poteka nevrodegenerativnih bolezni ČŽŠ, zato je preprečevanje nastanka bolezni izrednega pomena. Kakor kažejo raziskave, imajo pri tem najpomembnejšo vlogo antioksidativne spojine, ustrezna prehrana in izogibanje stresu. Za dokazovanje učinkovitost rastlinskih zdravil in prehranskih dodatkov pri zdravljenju degenerativnih bolezni ČŽŠ še vedno potrebujemo obsežnejše, dolgotrajnejše in pravilno načrtovane klinične študije, ki bodo nedvoumno potrdile ali ovrgle učinke posameznih snovi. Verjetno bo v prihodnosti potrebno spremeniti strategije zdravljenja in v terapijo hkrati vključiti več tarč, saj so dosedanje učinkovine, ki delujejo le na eno, neučinkovite.

5 Literatura

1. Standaert DG, Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., McGraw-Hill, New York, 2006: 527 – 545.
2. Adams M, Gmünder F, Hamburger M. Plants traditionally used in age related brain disorders – A survey of ethnobotanical literature. J Ethnopharmacol 2007; 113: 363 – 381.
3. Akhondzadeh S, Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2006; 21: 113 – 118.
4. dos Santos-Neto LL, de Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P et al. The Use of Herbal Medicine in Alzheimer's Disease – A Systematic Review. eCAM 2006; 3 (4): 441–445.
5. Anekonda TS, Reddy PH. Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? Brain Res Rev 2005; 50: 361 – 376.
6. Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M. Ginkgo biloba. Am Fam Physician; 68 (5): 923 – 926.
7. Marco L, do Carmo Carreiras M. Galanthamine, a natural product for the treatment of Alzheimer's disease. Recent Patents CNS Drug Discov 2006; 1 (1): 105 – 111.
8. Zhang HY, Tang XC. Neuroprotective effects of huperzine A, A Natural Cholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. Neurosignals 2005; 14: 71 – 82.
9. Zhang HY, Tang XC. Neuroprotective effects of huperzine A: new therapeutic targets for neurodegenerative disease. Trends Pharmacol Sci 2006; 27 (12): 619 – 625.
10. Zhang Z-J. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. Life Sci 2004; 75: 1659 – 1699.
11. Peng QL, Buz'Zard AR, Lau BH. Pycnogenol protects neurons from amyloid-beta peptide-induced apoptosis. Brain Res Mol Brain Res 2002 15; 104 (1): 55 – 65.
12. Liu F, Lau BH, Peng Q et al. Pycnogenol protects vascular endothelial cells from beta-amyloid-induced injury. Biol Pharm Bull 2000; 23 (6): 735 –737.
13. Caspi O, Thomson C. Parkinson's Disease: "Don't Become Your Disease!" Integrat Med 1999; 2 (1): 37 – 42.