

# Primjena biljnih imunomodulatora kod prehlade 1 gripe - primjer vrsta roda Echinacea

---

Kosalec, Ivan; Bakmaz, Marina; Lalić, Zdenka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik**, 2004, 60, 1 - 13

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:894740>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Primjena biljnih imunomodulatora kod prehlade i gripe – primjer vrsta roda *Echinacea*\*

IVAN KOSALEC<sup>1</sup>, MARINA BAKMAZ<sup>2</sup> I ZDENKA LALIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zavod za mikrobiologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Schrottova 39/I, Zagreb; ivan.kosalec@zg.htnet.hr

<sup>2</sup> Analitički laboratorij, Gradska ljekarna Zagreb, Karlovačka cesta 108, 10412 Rakov Potok

<sup>3</sup> Apipharma d.o.o., Zagreb

### Uvod

Prehlada i gripa su respiratorne virusne bolesti visoke učestalosti među aktivnom populacijom te uzrokuju velike socijalno-ekonomske probleme, primjerice izostanak s posla. Gripa se prevenira aktivnom imunizacijom, a za smanjenje simptoma i trajanja prehlade i gripe, osim klasičnih lijekova kao npr. analgetika, antipiretika, dekongestiva, ekspektoransa i sl. na tržištu je prisutno mnogo biljnih pripravaka koji su deklarirani kao imunomodulatori odnosno imunostimulansi. Prema Wagneru i Wiesenaueru (1995) biljnim imunomodulatorima smatraju se one biljne vrste odnosno sastavnice kojima je cilj profilaksa i terapija kroničnih (i recidivirajućih) miješanih infekcija (bakterijskih i virusnih); profilaksa oportunističkih infekcija kod rizičnih pacijenata; pomoćna terapija kod primjene citostatika i antibiotika i posljedična imunosupresija, autoimunih bolesti i profilaksa metastaza. U tu svrhu najupotrebljavane su biljke: vrste roda *Echinacea* (*E. purpurea*, *E. pallida*, *E. angustifolia*); *Eleuterococcus senticosus*; *Eupatorium perfoliatum* i *E. cannabinum*; *Baptisia tinctoria*; *Viscum album*; *Thuja occidentalis*; *Calendula officinalis*; *Chamomilla recutita*; *Achyrocline saturoioides*; *Panax ginseng* i dr. (Awang 1999). Određene lipofilne i polarne sastavnice izolirane iz nadzemnih i podzemnih dijelova biljnih vrsta roda *Echinacea* pokazuju imunomodulirajući učinak *in vitro* i *in vivo*. Dugostoljetna etnobotanička iskustva uporabe ovih biljnih vrsta nisu pokazala toksičnost niti značajne nuspojave, ali manjkaju znanstveno zabilježeni podaci o bioraspoloživosti, sinergizmu i potentnosti sastavnica s imunomodulatorskim učincima, kao i podaci o standardizaciji pripravaka i kliničke studije (Percival 2000). Njemačka »Komisija E« preporuča primjenu istještenog soka iz svježih (netom ubranih) nadzemnih dijelova vrste *Echinacea purpurea* (kao i pripravke u

\* rad je prikazan na XXIX. stručnom skupu s međunarodnim sudjelovanjem u organizaciji Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Sekcije za zdravstvenu ekologiju Hrvatskog farmaceutskog društva, a pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. Skup je nosio naziv »Zdravlje kroz hranu i ljekovito bilje«, održan je u Zadru od 9. do 11. travnja 2003. i okupio je stotinjak sudionika s vrlo plodnim usmenim i poster priopćenjima.

učinkovitoj dozi stabilizirane s etanolom) kao pomoćnu terapiju kod prehlade i gripe, kroničnih infekcija gornjih dišnih putova i donjeg urinarnog sustava teško zaraštavajućih rana i kroničnih čireva. Kod gripe se također preporuča korištenje pripravaka iz korijena vrste *E. pallida* (Blumenthal i sur. 1998).

Etnobotanički podaci Indijanaca sjevernoameričkih plemena govore u prilog današnje popularnosti vrsta roda *Echinacea* (rudbekija vrste). Naime, dolaskom na sjeverno-američki kontinent neki su europski doseljenici prihvatili iskustva Indijanaca te su upotrebljavali rudbekija vrste za liječenje različitih bolesti, kod npr. upala usne šupljine, zmijskih ugriza (pogotovo čegrtuša), upala od konjskih sedala i insekata, protiv opekline, glavobolja (Foster 1991). Od tada se ove vrste sa zanimanjem uzgajaju i proučavaju, pogotovo u Europi. Iako se ne može sa sigurnošću reći koju su vrstu (*Echinacea purpurea*, *E. angustifolia* ili *E. pallida*) upotrebljavali sjevernoamerički Indijanci, najproučavanija je vrsta *E. purpurea*, a slijede ju vrste *E. pallida* i *E. angustifolia*.

Danas je, zbog niza čimbenika koji uvjetuju oslabljenje imuniteta, pojačano zanimanje za biljne imunomodulatore, odnosno sastavnice biljnih ekstrakata koji, u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pokazuju imunomodulirajuće, odnosno imunostimulirajuće učinke. No, što je to imunomodulacija i nespecifični imuni sustav, kako se mjeri i koje su sastavnice u rudbekija vrstama koje pokazuju imunomodulirajući učinak?

### ***Imunomodulacija (imunostimulacija) nespecifičnog imunog sustava***

Imunomodulacija, gledano s kliničke strane, je kontrola i regulacija imunskog odgovora s nekoliko različitih tehnika, odnosno putova (Hadden i Smith 1992).

U novije se vrijeme upotrebljavaju tehnike imunomodulacije, koje se mogu sažeti u sljedeće postupke: a) radijacija (npr. kod limfoma PUVA terapija), fereza (npr. kod leukemije limfocitofereza, plazmacitofereza kod Goodpastureovog sindroma i dr.), b) kirurške mjere (timus, slezena ili nadomjestak koštane srži pri leukemiji), c) terapija lijekovima, primjerice steroidima i nesteroidnim protuupalnim sredstvima, d) aplikacija antitijela (monoklonalnih antitijela) ili gama-globulina pri sprječavanju odbacivanja organa, aplikacija citokina (interferona kod atopičkog dermatitisa, kolonija stimulirajućeg čimbenika kod virusnih infekcija) itd.

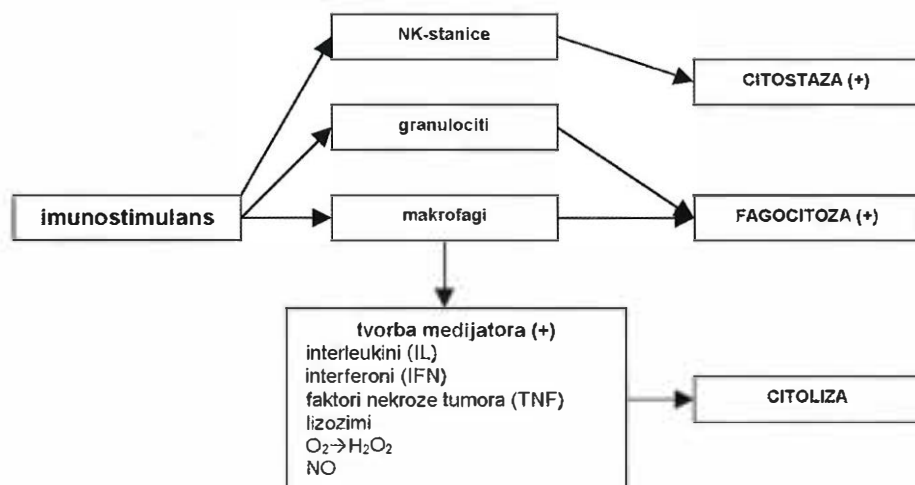
Relativno je dobro poznata uloga lijekova, kao što su ciklofosfamid, glukokortikoidi i sl. i radijacijskih postupaka poznatih kao imunomodulacija (supresija) dijelova imunskog sustava preko anticitokinog djelovanja (ciklosporin) i njihovih receptora (interleukin 1).

Osnovni mehanizmi nespecifične imunosti uključuju lokalnu obranu putem mehaničkih prepreka (koža i sluznice), tvorbom lokalnih antimikrobnih tvari i prisutnošću lokalne flore (obrana putem natjecanja za supstrat) (Andreis i sur. 1998). Navedeni se mehanizmi mogu narušiti te omogućuju laki prolaz velikog broja mikroorganizama. Na primjer, u gornjem dišnom sustavu, zbog narušavanja mukocilijarnog sustava može doći do nesmetanog ulas-

ka mikroorganizama, koji bi inače bili izbačeni iskašljajem ili gutanjem. Osim konstitucijskih značajki tkiva koje ne pogoduju ulasku i razmnožavanju mikroorganizama, bilo mehaničkim preprekama ili prisutnošću supstancija koje potiču pojačanu funkciju imunog sustava (sustav komplementa,  $\beta$ -lizin, lizozim, interferoni, C-reaktivni proteini i dr.) veliku ulogu imaju i dijelovi staničnog sustava obrane nespecifičnog imunog sustava. Taj dio čine makrofagi – mononuklearni fagociti i polimorfonuklearni leukociti. Glavni mehanizmi obrane sadržani su u njihovim fizičkim i kemijskim mogućnostima odnosno fagocitozi i tvorbi različitih tvari koje između ostalog djeluju i na specifični imuni sustav. Veliki granulirani limfociti odn. NK-stanice ili prirodne ubojice, djeluju samostalno ubijajući stanice zaražene virusom ili tumorske stanice.

Osim navedenih dijelova nespecifičnog imunog sustava, poznato je da mnogi niskomolekularni glikoproteini (15-25 kDa) posreduju u komunikaciji između stanica imunog sustava i drugih stanica u organizmu, potičući ili kočeci određene reakcije. Ti glikoproteini – citokini čine složenu ulogu u imunološkom sustavu te se svrstavaju u četiri glavne skupine: interleukini (IL), interferoni, citoksini i CSF (čimbenici stimulacije kolonija) (Andreis i sur. 1998).

Pri proučavanju putova djelovanja biljnih imunomodulatora, glavna mjesta u imunološkom sustavu gdje su moguća mjerenja podražaja in vitro, navedena su na slici 1.



Slika 1. Glavni mehanizmi imunomodulirajućeg učinka gdje je moguće mjerenje aktivnosti, odnosno jačine podražaja (prema Wagneru, 1991)

legenda: (+) moguće mjerenje aktivnosti – indikatori imunomodulacije

Pri mjerenju imunomodulirajućeg učinka na raspolaganju su i *in vivo* modeli, najčešće na laboratorijskim miševima ili štakorima, na primjer mjerenjem indeksa fagocitoze *carbon-clearance* testom, mjerenjem pretvorbe T-limfocita, mjerenjem citotoksičnosti i tvorbe medijatora (IL, TNF, IFN i dr.) (Wagner 1991, Wagner i Wiesenauer 1995).

### **Vrste roda *Echinacea* i sastavnice s imunomodulatornom aktivnošću**

Na tržištu se nalazi mnogo pripravka s *echinacea* vrstama. Mogu se podijeliti u nekoliko skupina:

1. Pripravci od jedne biljne vrste u različitim tekućim farmaceutskim oblicima (vodeno-alkoholne otopine, nealkoholne otopine odn. otopine suhog ekstrakta u npr. glicerolu, sirupi, injekcije itd.) i načinjeni iz svježeg (tještenjem i sl.) ili suhog biljnog materijala. Ovi monopreparati mogu biti načinjeni iz jednog biljnog organa (npr. iz podzemnih dijelova) ili mješavinom organa (nadzemni i podzemni).

2. Pripravci od više biljnih vrsta (kombinirani pripravci). Kombiniranje se postiže miješanjem ekstrakata iz droga sličnog djelovanja, unutar roda (kao što je to slučaj s vrstama *Echinacea purpurea*, *E. pallida* i *E. angustifolia*) ili s npr. vrstama *Thuja occidentalis*, *Baptisia tinctoria*, *Eleuterococcus senticosus* i dr.

2.a. Kombinirani pripravci sa sastavnicama anorganskog podrijetla, kao što su soli cinka ili uz dodatak vitamina C, E; te uz izolirane sastavnice iz eteričnih ulja, npr. eukaliptusa, paprene metvice ili sintetizirane kemijske analoge (npr. mentol).

3. Homeopatski pripravci (najčešće kombinirani) za određenu indikaciju (potencija D2-D6 ili u obliku pratinktura) (Sweetman 2002).

Glavne su sastavnice kod kojih je uočen imunomodulatorni učinak: neutralni i kiseli polisaharidi, derivati kavene kiseline (npr. cikorijina kiselina) i alkilamidi. U istraživanju utvrđivanja imunomodulatornog učinka, bilo putem *in vitro* bilo *in vivo* uvjeta, upotrebljavaju se izolirane sastavnice ili se učinak utvrđuje u ukupnom vodenom ili vodeno-alkoholnom ekstraktu.

Hidrofilne sastavnice s imunomodulatornom aktivnošću prisutne u rudbekija vrstama su polisaharidi, od kojih se ističu 4- $\beta$ -metil-glukuronoarabinoxilan (M=35 000) i kiseli arabinoramnogalaktan (M=450 000), a polisaharidi pokazuju i niz drugih bioloških učinaka (Proksch i Wagner 1987, Franz 1989, Wong i sur. 1994). Polisaharidi izolirani iz stanične kulture vrste *Echinacea purpurea*, kao i vodeni ekstrakt, pokazuju imunostimulirajuće učinke na makrofage i granulocite inducirajući povećanu tvorbu -interferona (pokazuje antivirusno djelovanje i aktivira NK-stanice). Izolirani polisaharidi povišuju *in vitro* koncentraciju interleukina-1 (djeluje proupalno, kemotaktično na fagocitne stanice, endogeni je pirogen pa se smatra odgovornim, jer uporabom rudbekija pripravaka katkad dolazi do povišenja tjelesne temperature za 0.5–1 °C), interleukina-6 (potiče stvaranje proteina akutne faze upale) i faktora nekroze tumora (TNF) (Leuttig i sur. 1989).

Drukčija ispitivanja proveli su Burger i sur. (1997) s gotovim pripravcima od vrste *Echinacea purpurea* (dobiveni tještenjem svježih nadzemnih dijelova biljke i stabilizacijom soka s 20%-tnim etanolom) i drugi pripravak od svježih dehidriranog soka. Oba su pripravka bila slobodna od endotoksina koji bi mogli smetati u ispitivanju imunostimulirajućeg učinka. Na izoliranim humanim makrofagima periferne krvi – mononuklearnim leukocitima dokazana je pojačana tvorba interleukina-1, faktora nekroze tumora (TNF-), interleukina-6 i interleukina-10 u koncentraciji pripravka  $<0,012$  g/mL ( $P<0.05$ ).

Sljedeće skupine spojeva s imunomodulatornim učincima su fenolne kiseline, a HPLC i MEKC analizama dokazano je da su najzastupljenije u rudbekija vrstama cikorijska, kaftarična, kavena, p-kumarinska, ferulijeva, vanilijeva i p-hidroksibenzojeva kiselina, verbaskozid i ehinakozid (Pietta i sur. 1998, Pomponio i sur. 2002, Luo i sur. 2003). Najproučavaniji derivat kavene kiseline – cikorijska kiselina – inhibira hijaluronidazu (virulentni faktor nekih patogenih bakterija), inhibira HIV-1 integrazu, štiti kolagen od degradacije uvjetovan slobodnim radikalima i što je s gledišta primjene pripravka s *Echinacea* vrstama pri prehladi i gripi najvažnije, posjeduje stimulatívni učinak na fagocite i antivirusan učinak (Luo i sur. 2003).

Alkilamidi su među najaktivnijim sastavnicama u ekstraktu rudbekija vrsta. Izolirani alkilamidi iz vrste *E. purpurea*, uspoređujući aktivnost s cikorijskom kiselinom i polisaharidima pokazuju najstimulativniji učinak na alveolarne makrofage. Uočena je pojačana fagocitna aktivnost alveolarnih makrofaga štakora tretiranih s alkilamidima i pojačana tvorba (ovisna o dozi alkilamida) NO i faktora nekroze tumora (najjača pri 12  $\mu$ g/dnevno,  $P<0.05$ ) (Goel i sur. 2002). Alkilamidi pokazuju i protuupalan učinak inhibicijom ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze (Muller-Jakic i sur. 1994).

Znanstveni dokazi da određene sastavnice kao i ukupni ekstrakt u određenim uvjetima djeluju imunomodulirajuće, ne odgovaraju uvijek na postavljeno pitanje o odnosu koncentracije bioaktivnih sastavnica u nekom pripravku od rudbekija vrsta i očekivanog učinka. Kliničke studije učinkovitosti rudbekija pripravaka usmjerene su na prevenciju prehlade i gripe te s druge strane na mjerenje imunostimulirajućeg učinka, npr. neutrofilnih leukocita periferne krvi (Percival 2000). Trenutno na osnovi objavljene literature, pripravci s rudbekijama preporučuju se kao pomoć pri indikacijama navedenim od njemačke »Komisije E« (uzeti pri pojavi prvih simptoma), a ne (što često proizvođači tvrde) za prevenciju ili općenito za »jačanje« imunološkog sustava.

Proizvođači bi trebali paziti i na analitiku droga: kod kupljenih droga – posebice kod korijena vrste *Echinacea angustifolia* i *E. pallida* postoji mogućnost patvorine s korijenom vrste *Parthenium integrifolium*. Analitičar bi trebao biti vješt u makroskopskim, mikroskopskim i drugim određivanjima razlika između vrsta roda *Echinacea* i njezinih patvorina (Heubl i sur. 1988, Pfaender 1991).

Kod uzgoja je potrebno obratiti pažnju na način prerade svježih nadzemnih dijelova biljke zbog enzimatskog raspada bioaktivnih sastavnica (Nueslein i sur. 2000).

## Zaključak

Kliničke studije o učinku pripravaka rudbekija vrsta na smanjenje učestalosti i trajanja prehlade i gripe su proturječne. Prema Grimmu i Mulleru (1999) koji su u ispitivanju primjenjivali tekuće ekstrakte vrste *Echinacea purpurea*, kao i prema istraživanju Melcharta i sur. (1998), objavljenom godinu dana ranije, s etanolnim ekstraktima korijena vrsta *E. purpurea* i *E. angustifolia* nije uočen profilaktički učinak na infekcije gornjeg dišnog sustava (prehlade) (uz placebo, dvostruko-slijepi pokusi). S druge strane Brinkeborn i sur. (1999) utvrđuju učinkovitu i malog rizika (*low-risk*) uporabu pripravaka s ehinacejom (različitih biljnih dijelova i u različitim farmaceutskim oblicima) izravno pri pojavi simptoma prehlade (uz placebo, dvostruko-slijepi pokusi). Dakle, utvrđujući imunomodulatornu aktivnost biljnih vrsta roda *Echinacea*, trebalo bi naglasiti neke činjenice:

- u farmaceutskoj praksi uporabnu vrijednost imaju vrste *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *E. pallida* (Nutt.) Nutt, *E. angustifolia* DC (Asteraceae),
- znanstvena istraživanja *in vitro* i *in vivo* dokazala su učinkovitost pojedinih sastavnica s imunomodulatornom aktivnošću,
- prema pozitivnim monografijama njemačke »Komisije E« preporuča se uporaba dviju vrsta i to *E. purpurea* i *E. pallida*, jer postoje znanstveno evidentirani dokazi za uporabu u terapiji. Navode se i načini izrade pripravaka, od vrste *E. purpurea* upotrebljavaju se nadzemni dijelovi ubrani u doba cvatnje, a od vrste *E. pallida* podzemni dijelovi. Komisija navodi sljedeće indikacije: prehlade i kronične infekcije gornjeg dišnog sustava i donjeg mokraćnog sustava. Za vanjsku primjenu, preporuča se kod slabo zaraštavajućih rana i kroničnih ulceracija. Pripravci s ehinacejama ne preporučuju se za prevenciju prehlade i gripe,
- kod prehlade i gripe pomažu: sezonsko cijepljenje protiv gripe i poznavanje putova prijenosa i zaštite od gripe i prehlade, ali i uporaba ehinaceja pripravaka zajedno s lijekovima koji smanjuju simptome prehlade i gripe.

## Literatura

- I. Andreis, F. Čulo, M. Marušić, M. Taraš, Imunologija, Peto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 1998.
- D. V. C. Awang, Immune stimulans and antiviral botanicals: Echinacea and ginseng, U: Perspectives on new crops and new uses, J. Janick (ur.), ASHS Press, Alexandria, VA, 1999.
- H. Blumenthal, W. R. Busse, J. Goldberg, J. Grünwald, T. Hall, C. Riggins, R. Rister (ur.), The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic guide to herbal medicines, American Botanical Council, Austin, TX, 1998.
- R. M. Brinkeborn, D. V. Shah, F. H. Degenring F.H., Phytomed 6(1999):1–6.
- R. A. Burger; A. R. Torres, R. P. Warren, V. D. Caldwell, B. G. Hughes., Int J Immunopharmac 19(1997):371–379.
- S. Foster, Echinacea: Nature's Immune Enhancer, Healing Arts Press, Rochester, 1991, str. 20–38.
- G. Franz, Planta Med 55(1989):493–497.
- V. Goel, C. Chang, J. V. Slama, R. Barton, R. Bauer, R. Gahler, T. K. Basu, Int Immunopharmacol 2(2002):381–387.

- W. Grimm, H. H. Mülle, Am J Med 106(1999):13 8-143.  
J. W. Hadden, D. L. Smith, JAMA 268(1992): 2964–2969.  
G. R. Heubl, R. Bauer, H. Wagner, Sci Pharm 56(1988):145-160.  
B. Leuttig, C. Steinmuller, G. E. Gifford, H. Wagner, L. M. Lohmann-Matthes, J Natl Cancer Inst 81(1989):669–675.  
X.-B. Luo, B. Chen, S.-Z. Yao, J.-G. Zeng, J Chromatography A 986(2003):73–81.  
D. Melchart, E. Walther, K. Linde, R. Brandmaier, C. Lersch, Arch Fam Med 7(1998):54 1-545.  
B. Muller-Jakic, W. Brey, A. Probstle, K. Reul, H. Greger, R. Bauer, Planta Med 60 (1994):37–40.  
B. Nuesslein, M. Kurzmann, R. Bauer, W. Kreis, J Nat prod 63(2000):1615–1618.  
S. S. Percival, Biochem Pharmacol 60(2000):155–158.  
P. Pietta, P. Mauri, R. Bauer, Planta Med 64(1998):649–652.  
R. Pomponio, R. Gotti, M. Hudaib, N. Cavrini, J Chromatography A 945(2002)239–247.  
H. J. Pfaender, Farbatlas der Drogenanalyse unter Verwendung des Stereomikroskops, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1991.  
A. Proksch, H. Wagner, Phytochemistry 26(1987): 1989–1993.  
S. Sweetman (ur.), Martindale: The Complete Drug Reference, London, Pharmaceutical Press, Electronic version, 2002.  
H. Wagner, Dtsch Apoth Ztg 4(1991):117–126.  
H. Wagner, M. Wiesenauer, Phytotherapie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, 1995.  
C. K. Wong, K. N. Leung, K. P. Fung, Y. M. Cho, J Int Med Res 22 (1994): 299–312.

Zahvala: autori se zahvaljuju prof. dr. sc. Danici Kuštrak na korisnim informacijama.