

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSBEN

Gyógyszerészet 50. 559–566. 2006.



Az áfonyák hasznáról – gyógyszerészeknek 2. rész*

Dr. Babulka Péter¹ és dr. Szendrei Kálmán²

Bevezetés

Közlésünk első részében a korábban „népi orvosságként” használt *Vaccinium* fajok gyógyászati alkalmazásainak alakulását követve megállapítottuk, hogy mára két faj vált kiemelkedővé, a fekete áfonya (*Vaccinium myrtillus*) és a nagytermésű áfonya (*Vaccinium macrocarpon*)¹. Az előbbi főleg európai, az utóbbi észak-amerikai tradíciókon alapul. A fekete áfonya friss és szárított termése a VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalossá vált. A nagytermésű áfonya az Egyesült Államokban hosszabb ideje a legkeresettebb 20 gyógynövény közé tartozik. A növényt már a múlt század elején kultúrába vették Észak-Amerikában, ma számos változatát termesztik és termesztésből 1999 óta több mint 300.000 tonna termés kerül betakarításra évente; az összes forgalmazott „cranberry” terméknek mintegy 80%-a [58, 75]. Népszerűsége gyorsan nő egész Európában, így nálunk is. Több áfonya faj levelét is alkalmazta korábban a népi orvoslás, ezek az alkalmazások azonban eddig nem nyertek kellő tudományos igazolást. Így a fekete áfonya levele egyelőre megmaradt a népiesen, főként teaként alkalmazott gyógynövények rangján.

Élénkítő kutatás, sokasodó bizonyítékok

Az áfonyatermékek növekvő forgalmazásához kétségtelenül hozzájárultak az utóbbi két évtized intenzív növénykémiai, farmakológiai és klinikai eredményei. A PubMed adatbázisban rögzített, 1950–2006 között megjelent tudományos értékű közlemények egyértelműen jelzik, hogy az áfonya fajok iránt különösen az utóbbi 5–10 évben nőtt meg az érdeklődés, s ez a két fontos faj esetében szinte párhuzamos volt. A „*Vaccinium*” kulcsszó használatával összesen 365 összefoglaló vagy eredeti közlemény volt elérhető 2006 januárjában; ebből 280 közleményt (a közlemények 77%-a!) 2000-ben, vagy azután közöltek. Leszűkítve a keresést a fekete áfonyára (közönséges angol néven *bilberry*) a talált közlemények száma 103 volt, ebből 78 (76%) 2000-től jelent meg. Jóval több, összesen 307 volt az amerikai nagytermésű áfonya (*cranberry*)

kutatásával foglalkozó tudományos közlések száma; ebből 216 (70%) 2000-ben, vagy azután jelent meg.

A két áfonya faj preventív és terápiás célú ajánlásai eltérőek, ezért a továbbiakban különválasztva tárgyaljuk a két növényt.

Vaccinium myrtillus

Myrtilli fructus

Kísérletes farmakológiai bizonyítékok

A fekete áfonya terméscsoport kellően dokumentált és a nemzeti gyógyszerhatóságok által is elfogadott alkalmazásai Európában nem mindenütt azonosak. Egyes országokban a nem-specifikus, akut hasmenés, a szájüreg és a torok nyálkahártyájának enyhe gyulladásai szerepelnek az indikációk között önálló kezelési lehetőségként, vagy más gyógyszerekkel kombinációban a gyógyszeres terápia kiegészítéseként. A 18. század második felétől különösen a német orvosok körében voltak népszerűek a fekete áfonyakivonatok, melyeket elsősorban bélrendszeri megbetegedések, tifusos láz (!), szájüregi és húgyúti fertőzések kezelésére alkalmaztak. A ma korszerűnek tartott gyógyszeres alternatívák (szulfonamidok, antibiotikumok) mellett erre a célra Magyarországon csak egy teakeverék van forgalomban (lásd később), gyárilag előállított koncentrátum-alapú készítmények nem készülnek. Az ezekkel az alkalmazásokkal kapcsolatos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok is

¹ Az áfonya fajok gyógyhatásaira vonatkozó nemzetközi irodalomból gyakran nehéz kideríteni, hogy egy közlésben pontosan melyik áfonya fajról van szó. Sajnos jó példák találhatók erre az angol nyelvű adatbázisok (pl. PubMed) összefoglalóiban és az ismeretterjesztő közlésekben is, ahol *blueberry* és *cranberry* név alatt gyakran nem a megfelelő fajt jelölik, illetve nemcsak egy fajt jelölnek. Az angolszász irodalomban *cranberry* név alatt sokszor vagy a *V. macrocarpon*, vagy a *V. oxycoccus* termését értik, esetleg mindkettőt. A USP 2004-es 27. kiadása mindkét fajt elfogadja a drogot szolgáltató növényként. Esetenként összetévesztik, felcserélik az amerikai nagytermésű áfonyát az európai fekete áfonyával is, főleg készítményeken. További hibák forrásai a téves magyar fordítások. Például tőzegáfonya elnevezéssel jelölik az amerikai nagytermésű áfonya termékeket. Ilyenkor a tévesztés csak a megjelölt indikációk és hatóanyagok alapján fedezhető fel (amennyiben azokat korrekt módon megadták). Ezért az áfonyatartalmú készítmények forgalmazásában, ajánlásában kellő óvatosságra van szükség.

*1. rész: Gyógyszerészet, 50, 498–503 (2006)

régebbi keletűek. A szárított drog alkalmazása azonban teaként jól bevált tradíció, a fitoterápia és a természetgyógyászat eszköze. A szárított drog mellett a homeopátiában továbbra is alkalmazzák a friss, érett termést, illetve az abból előállított tinktúrát [76].

A drog érrendszerre gyakorolt kedvező hatásainak tudományos leírása és szélesedő alkalmazása nem elsősorban a hagyományos gyógyászatból, hanem egészen különös, véletlen megfigyelésekből alakult ki. A II. Világháború alatt és után a Brit Királyi Légierő vadászpilótái arról számoltak be, hogy az éjszakai bombázások előtt fogyasztott fekete áfonya-dzsemnek köszönhetően a sötétben élesebben láttak. Főként ilyen anekdotikus beszámolók alapján indult meg a szemre, a látásra, később általában az érrendszerre kifejtett hatás laboratóriumi és klinikai vizsgálata [16]. Az 1960-as években jelentek meg az első olyan farmakológiai tanulmányok, amelyek a fekete áfonya termés kivonatainak az érrendszerre és keringésre kifejtett kedvező hatásairól számoltak be. Elsősorban francia és olasz farmakológus, majd klinikus csoportok jártak élen, a nemzeti gyógyszeripar aktív támogatásával. Sajátos módon előbb az anekdotikus beszámolók humán ellenőrzése történt meg különböző szituációkban: látásélesség éjszakai viszonyok között, csökkentett fényviszonyok mellett és erős fényben normális egyéneken, majd diabéteszes retinopátiás egyéneken. A pozitív eredmények alapján kezdték meg a hatásmechanizmus kutatását, és az érrendszerre, valamint a szem fényérzékelő pigmentjeire gyakorolt hatás kísérletes tanulmányozását. Ezek a vizsgálatok a mai napig tartanak antociánokra/antocianidinekre standardizált kivonatokkal, tisztított színanyagokkal, már forgalmazott készítményekkel², sőt E-vitaminnal, β -karotinnal kombinációban is. Az eddigi eredmények szerint a hatás kétirányú. Az antociánok/antocianidinek csökkentik a retina fényérzékeny pigmentjének (rodopszin) lebomlási ütemét és serkentik az újraképződését. A másik hatásirány a szem kapillárisrendszerének védelmében (vazoprotektív hatás), permeabilitásának befolyásolásában, gyulladásgátlásban (elasztáz és kollagenáz enzim-aktivitás befolyásolása), a retinopátia kialakulásának gátlásában (vérlemezske aggregáció gátlása, kapillárisok elaszticitásának védelme), és az intersticiális folyadékképződés gátlásában nyilvánul meg. Ezeket az *in vitro* és *in vivo* eredményeket nagyon változó, gyak-

ran olyan magas kivonatmennyiségekkel érték el, amelyek megnehezítik a terápiás hatékonyság végleges értékelését [62].

Klinikai vizsgálatok, betegmegfigyelésből származó adatok

Az említett véletlenszerű megfigyelések első humán ellenőrzését már 1964-ben közzölték, s ezt követően több mint húsz értékelhető klinikai vizsgálat foglalkozott a fekete áfonya érrendszeri hatásaival, elsősorban a szem mikrocirkulációjának zavaraiiban (éjszakai látás, maculadegeneráció, retinopátia), cataractában, myopiában, valamint perifériás érbántalmakban (vénás elégtelenség, aranyér), sőt gyomorfekélyben is. Ezek a tanulmányok általában gyárilag előállított kivonatok/készítmények hatásosságát és az alkalmazás biztonságosságát vizsgálták különböző nagyságrendű (15–100 fős) betegcsoportokon, 240–480 mg kivonat/nap dózisban adva a gyárilag előállított, többnyire tablettázott, vagy kapszulázott koncentrátumot. A vizsgált kivonatok néhány kivételtől eltekintve 36% antocián-glikozidot (antocianozidot) tartalmaztak. A vizsgálatok időtartama 30 naptól egy évig változott, tehát nagyon változatos volt. Egyes tanulmányokban a kivonatot β -karotinnal, C-, illetve E-vitaminnal kombinálták. A humán vizsgálatok többsége kifejezett (szignifikáns) javulást jelzett a kezelt betegcsoportban a kontrollcsoportokhoz képest.

Kinetikai vizsgálatok

Az áfonya-antociánok a gyomor-béltraktusból gyorsan felszívódnak és viszonylag gyorsan eliminálódnak. A ma forgalmazott készítményekben gyakori 36% antocián-összglikozid-tartalom mellett (emésztéses hidrolízis után kb. 25% antocianidin tartalomnak felel meg) a szájon át adott 400 mg készítményből a plazma csúcserték kb. 15 perc múlva mérhető. Az antocián glikozidok (ill. a megfelelő aglikonok) két óra elteltével a szisztémás vérkeringésből a szövetekbe kerülnek, majd főleg az epén-székleten keresztül kb. 24 óra alatt eliminálódnak. Intraperitoneális, vagy i.v. adagolás mellett az elimináció ideje azonos, az anyagok 20–30%-a a vizelettel, 15–20%-a az epén keresztül a széklettel ürül ki [77].

Javasolt (engedélyezett) alkalmazások

1. Friss és szárított gyümölcs, főzet és száraz kivonatok: akut hasmenések kezelésére és a gyógyszeres kezelés támogatására. (A német gyógyszerészeti irodalom tipikus „Stopftees”, azaz „hasmenést megállító teák” közé sorolja a drogot önmagában, vagy más drogokkal kombinálva.) Az eredményes alkalmazás (ill. hatás) mindkét esetben a magas polifenol (cserzőanyag) tartalomnak tudható be.

² Az antocián típusú növényi színanyagok esetében az alapvegyület aglikonokat (pl. cianidin, peonidin) és a cukorrészt is tartalmazó glikozidokat (pl. cianidin-3-O- β -D-glükózid) a szakirodalom nem egységesen jelöli. A francia és esetenként az angolszász irodalom is az antocianozid nevet alkalmazza a glikozidokra. A hazai gyakorlatban a glikozidokat gyűjtő néven antociánoknak, a cukor nélküli aglikonokat antocianidineknek nevezzük és ezt alkalmazzuk az egyes vegyületpárookra is. Példa: malvin (glikozid) és malvidin (aglikon).

2. 10%-os főzet száj- és toroköblítésre, a szájnyal-kahártya gyulladásainak kezelésére és a gyógyszeres terápia támogatására. Ebben az alkalmazásban szintén a magas polifenol tartalomnak van szerepe.

3. Mikrocirkulációs zavarokban (elsősorban az olasz és francia irodalomban, illetve az amerikai gyógynövény irodalom értékelő monográfiáiban) [64–67]:

- Diabeteszes retinopátia kialakulásának gátlása, lassítása; a szem mikrocirkulációjának javítása; a retina degeneratív folyamatainak (éjszakai látás és látásélesség romlása, szürkehályog) gátlása. Erre a célra a drog kivonatai önmagukban, vagy kombinációban (pl. karotinoidokkal) alkalmazhatók.
- Visszértágulattal járó problémák (pl. „nehéz láb”) tüneti kezelése.
- Egyéb mikrocirkuláció-eredetű bántalmak, keringési problémák megelőzése és kezelése.

Az e pontban említett kedvező hatásokat az antocián-vegyületeknek tulajdonítják.

4. Érdekességgént megemlítjük, hogy a homeopátiában a friss gyümölcsből készült szerek kerülnek felhasználásra.

Adagolás

20–60 gramm szárított drog belsőlegesen tea formájában, 10%-os főzet külsőleges alkalmazásra (öblögetések, borogatások), ill. gyári eredetű, többnyire 36% antocián (25% antocianidin) tartalomra beállított folyékony és szilárd készítmények az ajánlás szerint, általában napi 250–500 mg *per os* dózisban (az említett szembántalmakban, különböző keringési zavarokban). A gyógyszerként regisztrált Difrel E (drazsénként 50 mg antocianozid extraktum, ld. az **I. táblázatban**) adagolása: 3–6 drazsé naponta, maximum 20 napig.

Nem kívánt mellékhatások

Az élelmiszerként történő kiterjedt fogyasztás és az elvégzett nagyszámú vizsgálat alapján az áfonyatermés és készítményei biztonságosnak tekinthetők. Nincs akut toxicitásra, nem kívánt mellékhatásra utaló adat, de a tapasztalat szerint nagyon nagy mennyiségben fogyasztva megnőhet a vérzések kockázata és gyomorpanaszok fordulhatnak elő. Ez utóbbi magas (10% körüli) cserzőanyag tartalom esetén jelentkezik.

Kontraindikációk, gyógyszeres interakciók

A termés hatóanyagaira érzékeny egyéneknél az áfonya és készítményei túlérzékenységi reakciót válthatnak ki. Warfarinnal és más antikoagulánsokkal együtt adva nagy adagok fogyasztásakor megnőhet a vérzések kockázata, ezért óvatosság szükséges. Arra azonban nincsenek konkrét adatok, hogy a fekete áfonya rendellenes vérzést idézne elő.

Gyógyszeres kölcsönhatások

Nagyon nagy adagban alkalmazott áfonyakivonat esetén warfarinnal és más antikoagulánsokkal együtt adva óvatosság szükséges.

Figyelmeztetések

A fekete áfonya készítményeit komplikációmentes akut hasmenéseknél, valamint száj- és toroköblögetés formájában enyhe gyulladás-eredetű panaszok esetén alkalmazzuk! Amennyiben a panaszok 3–4 napos kezelés után nem javulnak, esetleg súlyosbodnak, orvos tanácsát kell kérni. Óvatosságból terhesség és laktáció alatt nem ajánlott a szedése (Difrel).

Myrtilli folium

A vércukorszint-csökkentő hazai gyógynövényekkel foglalkozó korábbi írásunkban már jeleztük, hogy a levél tradicionális alkalmazásai kevés farmakológiai igazolást nyertek és ez ideig olyan humán bizonyítékok sem jelentek meg, amelyek gyógyszeres szintű készítmények forgalmazását lehetővé tennék [78]. Itt csupán azzal egészíthetjük ki ezt a negatív megállapítást, hogy hasonló a helyzet a levél más irányú hagyományos alkalmazásaival is. Nyilván ez az oka annak is, hogy a levéldrog nem szerepel sem a gyógyszerkönyvben, sem a fontosabb értékelő monográfia-sorozatokban.

Vaccinium macrocarpon

Vaccinium macrocarponis fructus

Kísérletes farmakológiai bizonyítékok

Amint az 1. részben láttuk, a termés mai gyógyászati alkalmazásai kivétel nélkül visszavezethetők az észak-amerikai indián törzsek hagyományos gyógyászati gyakorlatához. A szárított termést télen rendszeresen fogyasztották mintegy „védőtáplálékként”, majd később skorbut és más hiánybetegségek megelőzésére az amerikai tengerészek élelmezésének (a citrom mellett) részévé vált. Az amerikai orvoslás csak a 20. század elejétől kezdve figyelt fel rá és – a hagyományos alkalmazás mentén – elsősorban húgyúti fertőzések megelőzésére és kezelésére, enyhe antiseptikumként, valamint vitaminforrásként alkalmazta, főleg a nőgyógyászatban. A szulfonamidok és az antibiotikumok elterjedésével ez az alkalmazás jórészt feledésbe merült (szerencsére a termés kedveltsége nem csökkent az élelmezésben), majd a század utolsó negyedében – nem kis mértékben az antibiotikum-kezelésekkel kapcsolatos gondok szaporodása miatt – az érdeklődés ismét megélénkült. A növekvő kedvező orvosi tapasztalatok

I. táblázat

Hazai forgalmazásban lévő fekete áfonya és amerikai nagytermésű áfonya tartalmú készítmények*

Készítmény neve	Összetétel	Javallat
Myrtilli fructus		
Gyógyszer		
Difrel E draszté	Drazsénként 50 mg V. myrtillus („antocyanozid extractum”) + 50 mg E-vitamin	Szürkületi vakság, progrediáló vagy degeneratív elváltozásokat okozó tengelymyopia D: 3-6 draszté naponta
Étrend-kiegészítő		
Áfonya-Acerola kapszula	90 mg vörös áfonya, 90 mg tőzegáfonya, E-vitamin, 75 mg acerola (cseresznye bioflavonoid) koncentrátum	A terméken nincs javallat
Bilace kapszula	465 mg-os kapszulában fekete áfonya-kivonat (=10 mg antocianidin), 40 mg C-, 5,6 mg E-vitamin, 4 mg β-karotin	A szem egészségének megőrzése; perifériás szöveti keringés támogatása
Bilutin Forte kapszula	450 mg-os kapszulában fekete áfonyakivonat (=20 mg antocianidin), C- és E-vitamin, β-karotin, lutein, szelén	A szem öregedési folyamatainak késleltetése, adaptációs készség javítása
Myrtol flavonoid koncentrátum	200 mg-os kapszulában fekete áfonya-kivonat 20 mg antocián tartalommal, 24 mg C-vitamin	Az erek kóros elváltozásából eredő betegségek megelőzése, állapotuk javítása
Nutrilite fekete áfonya luteinnel	Fekete áfonyakivonat, lutein	Az általunk feldolgozott forrásokban nem találtunk javallatra vonatkozó adatot
PC monitor - lutein kapszula	Fekete áfonyakivonat + β-karotin, lutein	Időskori látásproblémák, a szem védelme
Renovan C kapszula	100 mg-os kapszulában fekete áfonya- és szőlőmag kivonat, C-vitamin	A termékre nincs terápiás javallat. A reklámanyagok sokféle alkalmazást sugallnak.
Revitol kapszula	200 mg-os kapszulában fekete áfonya-kivonat (25% antocianidin tartalommal), fruktozán, 24 mg C-vitamin	A reklámanyagok sokféle alkalmazást sugallnak.
Myrtilli folium		
Myrtil tea	Összesen 7 gyógynövény komponens	„Az élvezeti hatása mellett fontos az antioxidáns tulajdonsága”. A reklámanyagok sokféle alkalmazást sugallnak, pl. fogöblítés, fogszuvasodás gátlása (caries-prevenció).
Vaccini macrocarponis fructus		
Étrend-kiegészítő		
BioCran kapszula	500 mg-os kapszulában 250 mg „tőzegáfonyakivonat” 60 mg C-vitamin + probiotikum (L-acidophilus, B-bifidum, S-thermophilus)	Húgyúti fertőzések megelőzése és kezelése
CRAN-C HFB	520 mg-os kapszulában 400 mg „tőzegáfonya” koncentrátum, 20 mg C-vitamin	Húgyúti fertőzések megelőzése
Cran-Mazsola	Aszalt, cukrozott „tőzegáfonya” termés	Terápiás javallat nincs
Tőzegáfonya kapszula	330 mg por kapszulánként	Terápiás javallat nincs
Walurinal kapszula	730 mg-os kapszulában 200 mg nagytermésű áfonya-kivonat (6 mg összes polifenol (= 4 mg antocianidin tartalommal))	Antioxidáns hatású, hozzájárul a szervezetben zajló káros oxidatív folyamatok gátlásához

* A termékek csomagolóanyagain, szórólapjain, illetve az interneten közzétett tájékoztatóin több étrend-kiegészítő termék esetében is ellentmondó adatok és megalapozatlan terápiás javallatok találhatók. Mindez nehezíti ezen termékek valós értékeinek megismerését.

latok magyarázatát eleinte abban látták, hogy a termésben lévő nagy mennyiségű növényi sav és polifenol a vizeletet savanyítja, s ezáltal gátolja a húgyúti kórokozók, elsősorban az ilyen fertőzésekért mintegy 80%-ban felelős patogén *Escherichia coli* törzsek szaporodását. Hamar kételyek merültek fel az elképzelés helyességét illetően. Kiderült, hogy a vizelet érdemleges savanyításához olyan nagy mennyiségű termést, vagy gyümölcslet kellene tartósan fogyasztani, ami nem felelne meg a gyakorlatnak. Az első fontos változást Sobota 1984-ben és 1988-ban közzölt tanulmányai hozták, amelyekben egereken meggyőzően kimutatta, hogy a terméslé a szokásos mennyiségben is specifikusan gátolja az *E. coli* baktériumok megtapadását a húgyúti nyálkahártya felületén. Ezáltal megakadályozza azok kolonizációját, invázióját a húgyutakban [79, 80]. A hatásmód és a hatást kifejítő hatóanyagok felderítése a növényi anyagok kutatásának egyik izgalmas területévé vált, számos alapvetően új felismeréshez vezetett és még ma is tart [58, 59]. 1989 és 1996 között Ofek és munkatársai bebizonyították azt, hogy a gyakran recidiváló fertőzéseket okozó virulens és rezisztens *E. coli* törzsek húgyúti megtapadásában fontos szerepet játszó nyúlványok (P-fimbriumok) megtapadásának specifikus gátlásáról van szó. Ezt a gátlást a termés sajátos anyagai váltják ki [81, 82]. Ezen kívül a termés fruktóztartalma is kifejti egy enyhébb gátló hatást, azonban egy másik típusú, kevésbé virulens *coli* törzsrre, amely más szerkezetű fimbriumokkal rendelkezik. A kivonatok hatékonynak bizonyultak szulfonamid kombinációs (trimetoprim-szulfametoxazol) kezelésre rezisztens törzsek ellen is [83].

A hatásért felelős anyagokról előbb az derült ki, hogy viszonylag nagy molekulásúlyúak és a termés polifenoljai között találhatóak. Ilyen anyagokat a *V. myrtillus* terméslevében is találtak, viszont nem voltak jelen a narancslében, grapefruitlében, mangólében és ananászlében, annak ellenére, hogy ezek a termések is tartalmazznak különböző szerkezetű növényi fenolokat. Az amerikai áfonya termésre jellemző polifenolok között a hatáshordozók keresése 2000-re vezetett döntő eredményre. Ekkor egy új-zélandi ipari csoport és a Rutgers Egyetem (New Jersey, USA)³ közös erőfeszítésével sikerült a közleményünk 1. részében (ld. **2. ábra**) közzölt hatóanyagokat tisztán előállítani és szerkezetüket megállapítani [73, 74]. Foo és munkatársai eredményei több szempontból újszerűek.

1. Először sikerült egy sok komponensből álló procianidin keverék együttes hatását kémiai jól definiált komponensekre felbontva jellemezni. Kiderült, hogy éppúgy, mint a természetes anyagok többségénél (pl. Digitalis glikozidok, ópium alkaloidok) mindegyik komponens gátolja az *E. coli*-törzsek megtapadását, de az egyes homológ procianidin vegyületek hatásintenzitása jelentősen eltérő.

2. Először találtak növényekben ilyen specifikus hatású „antibakteriális, antifungális” anyagokat, amelyek nem ölik meg a mikroorganizmust még nagy koncentrációban sem, hanem egy újszerű mechanizmus révén gátolják az elszaporodásukat a húgyutakban. Azóta kiderült, hogy ez a hatásmechanizmus más emberi szervekben is működik és ma már *otitis media*, *periodontitis* kezelésében és *caries*-prevencióban is alkalmazhatónak tartják az ilyen hatásmechanizmussal működő szereket [58]. Burger és munkatársai 2000-ben kimutatták, hogy a kivonat egyik komponense gátolja a *Helicobacter pylori* megtapadását a gyomor nyálkahártyán, ami szintén újabb terápiás alkalmazásnak lehet kiindulópontja [84].

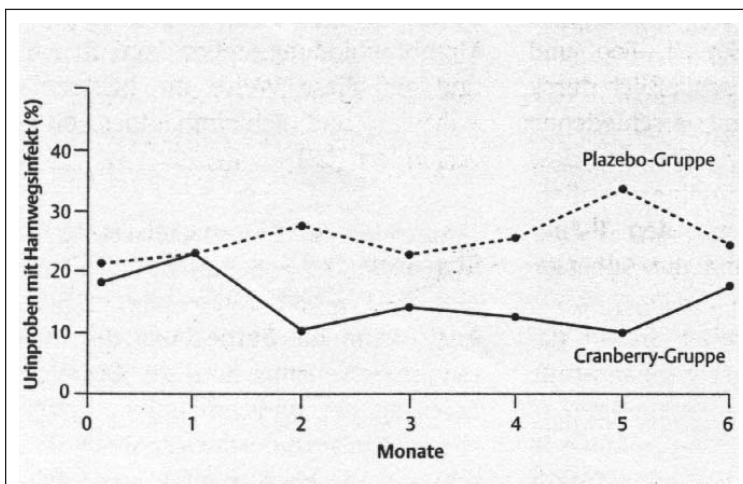
A fenti vizsgálatokon túl újabb vizsgálatok erősítették meg a drog kivonatainak több fontos kórokozóval (*E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) szembeni baktericid hatását és jelentős antioxidáns hatását is dokumentálták [59].

Klinikai vizsgálatok, betegmegfigyelésből származó adatok

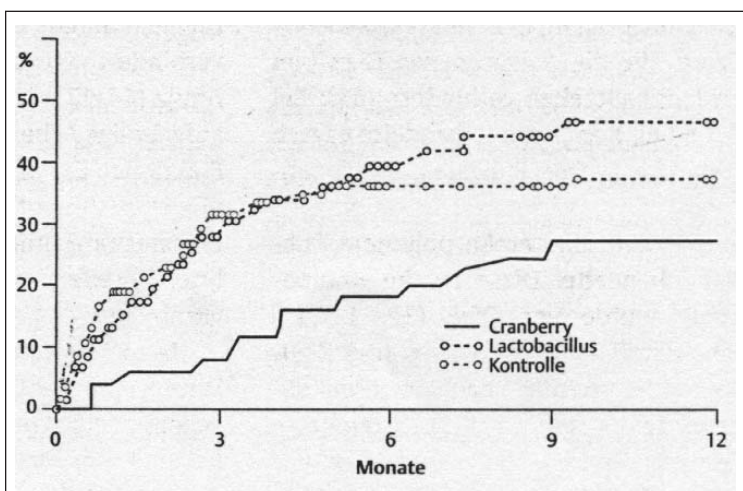
A korai humán vizsgálatok az említett téves koncepcióból (vizelet savanyítás) indultak ki, és gyenge minőségűek voltak. Az első randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai tanulmányokat 1994-től közzölték az Egyesült Államokban. Később hasonló klinikai vizsgálatokat végeztek Kanadában, Finnországban és másutt is gyümölcslével, folyékony, illetve tablettázott szilárd koncentráttal. 2001-től kezdve több értékelő tanulmány (meta-analízis) is megjelent. Ez utóbbiak értékelhető (szignifikáns) protektív hatást állapítottak meg, amely hatékony profilaxist biztosíthat. A már fennálló fertőzések kezelésében további vizsgálatokat tartanak szükségesnek a hatékonyság bizonyítására [86, 87].

Az **1a. ábra** Avorn munkacsoportjának eredményeit mutatja, akik egy placebokontrollos vizsgálatban 153 idős nőbeteg esetében 6 hónapig vizsgálták a vizelet baktérium-fertőzöttségének gyakoriságát. Az amerikai áfonyaitalt fogyasztók csoportjában a placebo-csoporttal szemben jelentős (átlagban 42%-os) fertőzöttség csökkenést regisztráltak [85]. Az orvosi szakajtóban az egyik leggyakrabban hivatkozott tanulmányt egy finn urológus csoport közölte 2001-ben (ref. 58). Munkájukban 150, *E. coli* húgyúti fertőzésben

³ A téma terület iránti jelentős kutatói és ipari érdeklődést jelzi az, hogy a hatóanyagokkal kapcsolatos áttörést elérő amerikai munkacsoport a *Marucci Center for Blueberry Cranberry Research*, *Rutgers University* (New Jersey, USA) nevet viseli, és két ipari csoporttal – *Ocean Spray Cranberries* (USA) és *Industrial Research, Gracefield Research Center* (New Zealand) – együttműködve érte el a hatóanyagokkal kapcsolatos áttörésnek nevezhető eredményeket.



1a. ábra: Húgyúti fertőzöttség %-os gyakorisága a kezelt és kezeletlen (placebo ital) csoportban (az 58. számú referencia alapján)



1b. ábra: A húgyúti fertőzés-recidívák kumulatív fellépése 6 hónapos kezelés után (12 hónapos megfigyelés alatt) (az 58. számú referencia alapján)

szenvedő fiatal nő randomizált, placebokontrollos vizsgálatát összegzik, 6 hónapig tartó kezelés és összesen 12 hónapos megfigyelés alapján (1b. ábra). A kontrollcsoport semmit nem kapott, egy másik csoportot *Lactobacillus* itallal kezelték és a harmadik csoportnak 6 hónapig „Cranberry” italt adtak. A kezelt csoportban az első húgyúti újrafertőződés kumulatív hányadosa 56%-kal lett alacsonyabb a kontrollhoz képest, míg a *Lactobacillus* kezelés nem hozott semmi eredményt.

Kinetikai vizsgálatok

Ezideig értékelhető kinetikai vizsgálatokat nem közöltek a nagytermésű áfonya hatóanyagaival kapcsolatban.

Engedélyezett alkalmazások

Nők ismétlődő húgyúti fertőzéseinek megelőzése, az uropatógén *Escherichia coli* hólyagfalon történő megtapadásának megakadályozása. Inkontinenciában szenvedőknél a kellemetlen vizeletszag mérséklése [64–66]⁴.

Adagolás

Húgyúti fertőzések recidíváinak megakadályozására (profilaxis)

- a hígított gyümölcsléből („koktél”), amelynek gyümölcslé tartalma 26–33% között van, 250–750 ml naponta, 3 részletben;

- a gyümölcslé koncentrátumból (amelyet egyes gyártók 36 mg/nap procianidin tartalomra állítanak be) 10–50 ml naponta;
- szárazkivonatból 600–1000 mg naponta, 2–3 részletben.

Terápiás céllal, fennálló fertőzés esetén: naponta 450–800 ml hígított gyümölcslé.

Az eredményesnek bizonyult klinikai vizsgálatok tapasztalatai szerint a recidívák megakadályozására célszerű a kezelést 6–12 hónapig folytatni. Szárazított termék, koncentrátumok fogyasztásakor bőséges folyadékfogyasztás ajánlott.

Nem kívánt mellékhatások

Az élelmiszerként történő kiterjedt fogyasztás és az elvégzett nagyszámú vizsgálat alapján az áfonyatermés és készítményei biztonságosnak tekinthetők. Nincs akut toxicitásra, nem kívánt mellékhatásra utaló adat, de a tapasztalat szerint nagyon nagy mennyiségben fogyasztva megnőhet a vérzések kockázata és gyomorpanaszok fordulhatnak elő. Ez utóbbi magas (10% körüli) cserzőanyag tartalom esetén jelentkezik.

Kontraindikációk, gyógyszeres interakciók

Warfarinnal és más antikoagulánsokkal kezelt egyének óvatosságból a koncentrátumot csak mérsékelt dózisban fogyasszák.

⁴ Jellemző az amerikai és európai gyógyszerértékelések megosztottságára az, hogy a „cranberry” mai vizsgáltsági szintjét ez ideig elsősorban az amerikai irodalom értékeli pozitívan, elfogadhatónak. Említettük, hogy a francia hatósági engedélyezése is megelőzi a többi európai hatóságot. Ugyanakkor a német E-Bizottság, az európai ESCOP Bizottság és a WHO Bizottság még csak tervezi, de eddig nem közölt mérvadó értékelést a droggal kapcsolatban.

Gyógyszeres kölcsönhatások

Nagyon nagy adagban alkalmazva, warfarinnal és más antikoagulánsokkal együtt adva óvatosság szükséges, bár egyértelmű bizonyítékokat nem közöltek.

Figyelmeztetés

A cukrot tartalmazó gyümölcslé koktél fogyasztása cukorbetegeknek nem ajánlott.

Készítmények, hazai helyzet, hazai forgalmazás

Cikkünk első részében jeleztük, hogy az Egyesült Államokban mindkét faj termése a legjobban keresett és a legszélesebb körben alkalmazott 20–30 drog között található és többféle formában van forgalomban [75]. Az ott beszerezhető *fekete áfonya készítmények* a következő típusúak: 1:1 és 1:1,5 arányú folyékony kivonat (kivonás friss, vagy szárított termékből), 1:3 és 1:4 arányú tinktúra vagy folyékony kivonat, 40–160 mg standardizált kivonatot tartalmazó kapszulák – 25–37% antocianidin tartalommal (az európai készítmények antocianidin tartalma is hasonló). Az *észak-amerikai nagytermésű áfonya* esetében az alábbi termékek állnak a fogyasztók rendelkezésére az Egyesült Államokban: ízesítetlen vagy ízesített présle vagy „juice” (vízzel hígított présle), száraz terméspot tartalmazó kapszulák (140–1000 mg); folyékony kivonat; friss termékből készült koncentrátumot (25:1) tartalmazó tabletták és kapszulák [88]. Az európai (pl. francia, spanyol) készítmények napi 36 mg proantocianidin bevitelre standardizáltak. Ehelyütt csak a hazai forgalomban lévő készítményekről adunk rövid összefoglalást (**I. táblázat**). Ezek többségének fontosabb adatait (összetétel, használati javaslat, hatásra történő utalások), csak a készítmények csomagolóanyagain, szórólapokon, ill. újsághirdetéseken keresztül tudtuk elérni, gyakran hiányosan.

A különböző standardizáltsági és engedélyezettségi szintű készítmények palettája – különösen az interneten – csaknem áttekinthetetlen. Az áfonyatartalmú élelmiszerek és étrend-kiegészítők köre szintén nagyon változatos és napról-napra növekszik. A készítmények jelölésével, az összetétel, a drog-kivonat arány és a javasolt napi kivonat-mennyiségek pontatlanságaival kapcsolatos problémákat már említettük. Emellett több készítmény esetében a pontatlan és tudományosan megalapozatlan javallat (vagy javallathalmaz) is nehézséget okoz vásárlónak és gyógyszerésznek egyaránt. A fentiek miatt a készítmények ajánlása előtt az étrend-kiegészítő készítmények OÉTI-nél történt regisztrációjának (notifikálásának) ellenőrzését, illetve az összetételekre és javallatokra vonatkozó adatok, valamint az árak gondos tanulmányozását javasoljuk!

Összegzés



1. A két tárgyalt áfonyatermés iránt gyorsan növekszik az érdeklődés a feldolgozó élelmiszer- és gyógyszeripar részéről. Ennek folytán jelentős haladás történt mindkét drog és készítmények kísérletes farmakológiai és klinikai jellemzésében, illetve a terápiás tapasztalatok értékelésében (lásd később). Az okok összetettek:

a) Sikertült mindkét drogot kémiaiilag és farmakológiaiilag is jól jellemezhető termékekkel feldolgozni. Pontosabbá vált mindkét drog fitokémiai jellemzése, a hatásért felelős anyagok természetének megismerése, analitikai vizsgálata. Kémiaiilag rokon, de nem azonos típusú hatóanyagokról van szó; mai ismereteink szerint a fekete áfonya termés érrendszeri hatását az antociánok (glikozidok és aglikonok); az amerikai nagytermésű áfonya húgyúti hatásait viszont a jellegzetes szerkezetű procianidinek fejtik ki.

b) Az élelmiszeripar és a gyógyszer-előállítás növekvő nyersanyag igényét az amerikai áfonya termesztésével megoldották, ma már Európában is termesztik. A fekete áfonya egyelőre jelentős állományokban rendelkezésre áll, de a természetes állományok védelmében valószínűleg szükség lesz a termesztés megoldására.

c) Jelentős tényező a fogyasztói igény gyors növekedése. Ez nem csupán az ételmi igényt jelenti, hanem nagyon jelentős azoknak a kezelést igénylőknek a száma is, akik számára ez a két gyógynövény segítséget jelenthet. Az átlagos életkor emelkedésével és az életmód-függő megbetegedések (2. típusú diabetesz) szaporodásával nő a szem- és látáskárosodások gyakorisága. Ezek profilaxisában és kezelésében a vitaminok, növényi szerek népszerűek, keresettek. Mellettük a fekete áfonya-készítmények egyre nagyobb szerepet töltenek be. A makacsul recidiváló húgyúti fertőzések száma, gyakorisága, elsősorban nőknél, szintén nagyon jelentős, a lakosság jelentős hányadának okoz tartós gondot. Jelentős igény van nem-antibiotikum jellegű hatékony szerekre. Az amerikai áfonya készítményei gyorsan népszerűsödnek világszerte, így nem tekinthető véletlennek, hogy ez az első olyan gyógynövény/drog, amelyre vonatkozóan a táplálkozási funkción túl a francia gyógyszer- és élelmiszerhatóság 2004-ben elismerte a gyógyászati értéket is [59]. Egyedül Franciaországban több mint 2 millió felnőttet érint a recidiváló jellegű húgyúti fertőzés, ezeknek kb. 80%-a nő.



2. Az antociánokat a múltban olyan színanyagoknak tartottuk, amelyeknek csak esztétikai értéke van, nagyon sok növény virágának és gyümölcstermésének szép színt kölcsönöznek, de a terápiában nincs különösebb értékük. A fekete áfonya termés jelzi, hogy ez a felfogás is változóban van. Egyre több ilyen és más típusú növényi „színanyag”-

ról (karotinoidok, flavonoidok, naftokinonok, kurkumin) bizonyosodik be, hogy az ilyen anyagokat tartalmazó gyógynövény részben, vagy döntően ezeknek az anyagoknak köszönheti felismert és dokumentált terápiás értékét.



3. A két drog kitűnő példa arra, ahogyan az évszázados népies gyógynövény használat, majd az empirián nyugvó orvosi alkalmazás fokozatosan eljut az egyre pontosabb, szakszerűbb tudományos igazolásig és értelmezésig. Ebben az esetben a kémiai és farmakológiai kutatás, majd a klinikai vizsgálatok tisztázták, mi az a sokféle népi alkalmazásból, aminek dokumentálható alapja van, és mi az aminek (ma még) nincs. Ezen túl, a *V. myrtillus* mikrocirkulációra gyakorolt hatásának felismerése mutatja, hogy néha laikusnak látszó anekdotikus jelzéseknek lehet jelentősége, ma is „felfedezhet” az emberiség ezen az úton is új értékeket a természetben.



4. Más európai országokkal összehasonlításban feltűnhet, hogy az áfonya termékek között Magyarországon alig találunk gyógyszer- vagy gyógytermék szinten engedélyezett, nagy többségük az étrend-kiegészítőkhöz tartozik annak ellenére, hogy a fekete áfonya termése a gyógyszerkönyvben hivatalos. Mi több, a fekete- és a nagytermésű áfonya terápiás értékét vizsgáló farmakológiai és klinikai vizsgálatok jelentős része is a gyógyszeresztű alkalmazhatóság alátámasztását célozta és antocián-tartalomra, illetve procianidintartalomra standardizált kivonatokra vonatkozott. Ezek – a Diffrarelhez hasonlóan – feltehetően kellő alapot adhatnak egyes áfonya készítményeknek a nem vényköteles gyógyszerek között történő forgalmazásához. A feltűnő ellentmondás az engedélyezés és a forgalmazási lehetőségek közötti különbségekből ered.

P. Babulka and K. Szendrei: *About bilberry and cranberry – for pharmacists. Part II.*

Of the many *Vaccinium* species native on the Northern Hemisphere two are emerging as significant sources of medicines and dietary supplements, *V. myrtillus* (bilberry) and *V. macrocarpon* (cranberry). Fresh and dried bilberry fruits are now officinal in Ph. Hg. VIII, and the popularity of cranberry products (fresh and dried fruits, juices, cocktails, liquid and dried concentrates) is growing rapidly Europe-

wide. With increasing support from the food and pharmaceutical industry, impressive progress has been achieved in recent years in the correct description of the active principles (anthocyanins, and oligomeric procyanidines, respectively). In vitro and in vivo characterization of the observed health effects (a vasoprotective effect of bilberry and urinary anti-infective effects of cranberry), and convincing clinical evidence concerning the human efficacy and safety of both crude drugs (and of some marketed preparations) has been published during the last twenty years.

¹ Tárncs Bt., Budapest, Vihorlát u. 5. – 1213;

² SZTE Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Farmakognózi Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

Kedves Évfolyamtársunk!

2006. szeptember 30-án (szombat) 10 éves évfolyam-találkozót szervezünk Szegeden a SZOTE Gyógyszerésztudományi Karán 1996-ban végzett hallgatók részére.



Kérjük, részvételi szándékodat (vagy távolmaradásodat) és vacsoraigényedet mielőbb jelezd!

Részletek: <http://www.pharm.u-szeged.hu/phcog/evf>

A viszontlátás reményében:

Rédei Dóra és Soós Tibor (SZTE Farmakognózi Intézet, Szeged, Eötvös u. 6.;

Tel.: 30-5381576;

e-mail: redai@pharm.u-szeged.hu)