

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 56. 297-303. 2012.

Van-e helye a grépfrútkivonatoknak a racionális fitoterápiában?

Csupor Dezső, Micsinay Ákos, Szendrei Kálmán

Bevezetés

A grépfrút, magyar nevén citrancs, közkedvelt délszaki gyümölcs, az utóbbi időben azonban egyre többet hallani magjának kivonatát tartalmazó étrend-kiegészítőkről is. Az internetes fórumokon és egyes egészségportálokon légúti, enterális és bőrgyógyászati fertőzések kezelésére alkalmas immunstimuláns hatású természetes antibiotikumként jellemzik, ami vonzó lehet azok számára, akik a természetes eredetű készítményeket részesítik előnyben a szintetikus gyógyszerekkel szemben, abban bízva, hogy kevésbé ártalmasak [1, 2, 3]. Gyógyszertárakban, gyógynövényboltokban a készítmények széles választékával találkozhatunk, és számos esetben gyógyszerészek, orvosok is javasolják azokat. Mindennek szakirodalmi háttere azonban csekély, a grépfrútmag kivonatát kevesen vizsgálták, az eredmények ellentmondásosak, és nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték a vélt és propagált hatások egyértelmű igazolására.

A grépfrútmag bizonyos kivonatának *in vitro* antibakteriális hatása egyes baktériumtörzseken igazolt [4, 5], de hatásosságát alátámasztó humán vizsgálati adat alig található a szakirodalomban. Külföldi kutatások ugyanakkor egyes készítményekben különböző, a növény vegyületei között nem szereplő szintetikus tartósítószerket mutattak ki és hoztak összefüggésbe a grépfrútmag-kivonat ezen aktivitásával [6, 7, 8, 9]. Az eredmények ismeretében célul tűztük ki néhány, Magyarországon forgalomban lévő, grépfrútmag-kivonatot tartalmazó készítmény összetételének vizsgálatát és a termékek szakmai elemzését.

Miért válik egy déligyümölcs gyógynövénné?

A grépfrút (*Citrus paradisi* Macf., szinonim neve *C. decumana*) a citrusfélék nemzetségébe tartozó, a Karib-térségből származó trópusi növény [10]. Feltehetőleg az édes narancs (*C. sinensis*) és a pomeló (*C. maxima*) természetes hibridje. Mások a narancs (*C. aurantium*) alfajának tartják (*C. aurantium* ssp. *decumana*). A citrancsot először Barbados szigetén írták le a XVIII. században. A citrusfélék, és így a

grépfrút legkedvezőbb termesztési területei a trópusi vagy mediterrán éghajlatú szigetek (Karib-tenger és Földközi tenger szigetei), valamint a megfelelő klímájú tengerparti területek [11, 12].

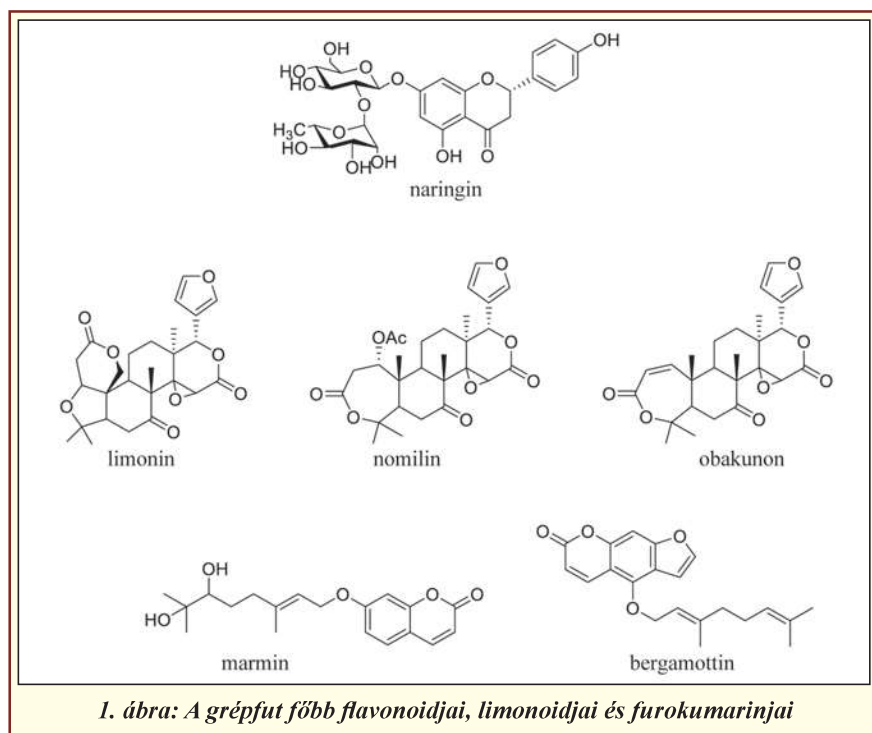
A citrancsfa általában 5-6 méterre növő, négytagú virágú, fehér, 5 cm szíromlevelekkel rendelkező növény. Sok hasonlóságot mutat a pomelóval, de termése annál kisebb méretű, átmérője 10-15 cm. A gyümölcs módosult bogyótermés (narancstermés, latinul hesperidium vagy aurantium), lapított gömb alakú. Fürtökben terem, magot nem mindig tartalmaz. A pulpa színe alapján megkülönböztetünk vörös és fehér húsú fajtákat. Kereskedelmi forgalomban a magnélküli fajtákra van igény, ennek következtében ezek elterjedtebbek. Elvéve ezekben is előfordulhat pár mag, míg a nem magnélküli fajták 40-50 magot is tartalmazhatnak [13].

A grépfrút termése kellemes, frissítő íze és tápértéke, vitamintartalma (20-50 mg C-vitamin/100 g) miatt értékes része táplálkozásunknak [14]. A termésben nagy mennyiségben fordulnak elő flavonoidok, elsősorban ezek felelősek az exocarpium színéért, a pulpa színváltozatossága viszont elsősorban a karotinoidoknak tulajdonítható. A jelentősebb mennyiségben jelen lévő flavonoidok a *narirutin* (108-1042 mg/100 g), a *naringin* (28-2509 mg/100 g) és a *neohesperidin* (11-22 mg/100 g) [15]. A naringinnek jelentős szerepe van a gyümölcs keserű ízében. További jellegzetes anyagok a keserű ízű limonoidok (fő képviselőik: *limonin*, *nomilin*, *obakunon*), amelyek a magban dúsulnak fel, és a furokumarinok, amelyek viszont a héjban találhatóak meg nagy mennyiségben [14]. Ezek közül a *7-geraniloxikumarin*, *marmint* (6',7'-dihidroxi-7-geraniloxikumarin), *bergamottint*, *6',7'-dihidroxibergamottint* azonosították fő komponensekként [16]. A növény kémiai összetétele alapján nem adható válasz a címben feltett kérdésre, de ez természetesen nem zárja ki, hogy a grépfrút az értékes gyógynövények közé tartozzon. Ehhez azonban szükséges lenne, hogy felhasználásának racionalitását meggyőző népi gyógyászati tapasztalat és/vagy tudományos vizsgálatok igazolják.

Farmakológiai adatok

A grépfrút (ezen belül a mag) kiterjedt népi gyógyászati felhasználásáról nincsenek adatok, és a farma-

¹ A közlemény Micsinay Ákos „Citrus paradisi kivonatát tartalmazó készítmények értékelése és analitikai vizsgálata” című szakdolgozata (SZTE, 2012.) alapján készült.



1. ábra: A grépfrút főbb flavonoidjai, limonoidjai és furokumarinjai

kológiai vizsgálatokat bemutató szakirodalom is meglehetősen egysíkú. A cikkek zöme a termés levének enzimgátló hatásával foglalkozik, ezen kívül a közlemények zöme a termés különböző részeinek antimikrobás hatásáról számol be. A következőkben a grépfrút farmakológiai profilját megrajzoló fontosabb vizsgálati eredményeket mutatjuk be röviden.

Antioxidáns hatás

A grépfrút magas polifenol-, aszkorbinsav- és karotinoidtartalmú leve, a termés héja és magja, valamint az azokból izolált egyes anyagok (köztük kumarinok és limonoidok) antioxidáns és szabadgyökfogó hatásának bizonyultak *in vitro* [17, 18, 19].

Antimikrobás hatás

A grépfrút héjának különböző polaritású kivonatai eltérő mértékben gátolták egyes baktériumok (*Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) szaporodását. A Gram-pozitív baktériumok nagyobb érzékenységet mutattak, mint a Gram-negatívak [20].

A mag limonoidjai antibakteriális hatásának bizonyultak *Escherichia coli* ellen *in vitro* [21]. Egy citrancsmag-kivonatot tartalmazó készítmény esetében *in vitro* igazoltak antibakteriális hatást több baktériumtörzsön. A hatást a viszonylag alacsony, savas pH-val (5,5) valamint a termékekben jelen lévő kvaterner ammóniumvegyületekkel hozták összefüggésbe. Ezek (benzetónium-klorid, benzalkónium-klorid) jelenlétét azzal magyarázták, hogy kevésbé stabil polifenolokból

kémiai átalakulással stabilabb kvaterner ammóniumvegyületek lesznek [4]. Ezt a meglehetősen meglepő kijelentést a cikk szerzői nem támasztják alá kísérletes adatokkal.

Egy másik esetben hat, magextraktumot tartalmazó készítmény hatását és összetételét vizsgálták. A hatból öt gátolta a vizsgált baktériumok (*Bacillus subtilis* SBUG 14, *Micrococcus flavus* SBUG 16, *Staphylococcus aureus* SBUG 11, *Serratia marcescens* SBUG 9, *Escherichia coli* SBUG 17, *Proteus mirabilis* SBUG 47, és *Candida maltosa* SBUG 700) növekedését. Mind az öt hatásos grépfrútmagkivonatot tartalmazó készítményben benzetónium-kloridot, háromban pedig triklozánt és metilparabént

azonosítottak. A hatból egy készítményben nem volt kimutatható szintetikus antiszeptikum, azonban ez a termék és a kutatók által készített autentikus grépfrútmag kivonat nem mutatott antimikrobás hatást [6]. A növény genuin vegyületeinek ismeretében képtelenségnek tűnik, hogy a tartósítószerként használt vegyületek a grépfrútmag vagy -pulpa feldolgozása és kivonása során keletkeztek volna [9]. Akárcsak az előbbi esetben [4], itt is feltehetőleg hamisított készítményekről volt szó.

Egy Nigériában végzett esettanulmányban húgyúti fertőzésekre alkalmaztak grépfrútmagot. A 4 kezelt páciens közül egy nő vizeletéből *Escherichia coli*, a három férfi vizeletében pedig *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* fajok és *Staphylococcus aureus* voltak kimutathatók. A betegeknek két héten keresztül 5-6 grépfrútmagot kellett elrágniuk 8 óránként, aminek eredményeként a vizeletük baktériummentessé vált és a tünetek megszűntek [22]. Ez a vizsgálat, a tervezésében és kivitelezésében megfigyelhető gyengeségek miatt nem alkalmas a mag terápiás értékének megítélésére.

Szív-érrendszeri hatások

Mint nagyon sok gyümölcs, a grépfrút esetén is vannak olyan vizsgálati adatok, amelyek a citrancs fogyasztásának szív-érrendszeri előnyeit bizonyítják. Mivel ezek a hatások a növény rost-, polifenol- és karotinoidtartalmának tulajdoníthatóak, kizárólag a gyümölcshús vagy -lé fogyasztása esetén várhatóak, a mag kivonatót tartalmazó készítmények szempontjából irrelevánsak.

A grépfrútban található pektin a plazma koleszte-

rin- (-7,6%) és LDL-koleszterinszintjét (-10,8%), valamint az LDL és HDL koleszterin arányát kedvezően befolyásolta egy 16 hetes, kettős vak keresztezett vizsgálatban [23].

Egy vizsgálat során koronáriabetegek egy-egy csoportja 30 napig fehér grépfrúttal vagy vörös grépfrúttal kiegészített (napi 1-1 gyümölcs), illetve kontrolldiétát kapott. A kezelés végére a kontrolldiétához képest az összkoleszterinszint 15,5%-kal (vörös), illetve 7,6%-kal, az LDL-koleszterinszint 20,3%-kal (vörös), illetve 10,7%-kal (fehér), a trigliceridszint pedig 17,2%-kal (vörös), illetve 5,6%-kal csökkent [17, 24]. Ez összhangban van azzal, hogy a kutatók a vörös grépfrút levében magasabb antioxidáns kapacitást és karotinoidszintet mértek.

CYP 450 enzimrendszerre gyakorolt hatások

A grépfrútlé számos, a citokróm P450 3A4 izoenzim által metabolizált gyógyszer biohasznosulását megnöveli. Furokumarintartalma, mely vegyületek közül az említett hatás szempontjából jelen tudásunk szerint a bergamottin az egyik legfontosabb, koncentrációfüggően gátolja a bélrendszerben található CYP450 3A4 enzim működését [25]. A májban található CYP450 3A4 enzimre viszont csak nagy koncentráció vagy tartós expozíció esetén hat [26]. A héjból izolált epoxibergamottin, 6',7'-dihydroxibergamottin és geranilkumarin esetében is hasonló hatásokról számoltak be [16, 18, 27]. A furokumarinok, köztük a bergamottin, kis mennyiségben a gyümölcshúsban is megtalálhatóak, igazán nagy koncentrációban azonban a héjban dúsulnak fel. Többek között ezért sem kívánatos a növény illóolaj-tartalmú héjának fogyasztása.

A grépfrút és a gyógyszerek kölcsönhatásai nem csak elméletileg fordulnak elő, több gyógyszerhatóanyag esetén klinikailag is releváns interakciót írtak le. Az esetek zömében – a kölcsönhatás jellegéből adódóan – a gyógyszer hatásának fokozódása hívta fel a figyelmet az interakcióra. Számos esetben vizsgálták a grépfrútlé és az 1,4-dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták közötti interakciót. Egy pohár grépfrútlé elfogyasztása a gyógyszer bevitelével egy időben jelentősen megnövelte a felodipin biohasznosulását. Az interakció mértéke egyénenként változik. Negatív kontrollal összehasonlítva az AUC és C_{max} értékek átlagai $206\% \pm 23\%$ és $170\% \pm 24\%$ voltak. A magasabb plazmakoncentráció nagyobb mértékű vérnyomásváltozáshoz (-9% reggel, 3 órával a beadás után) és a pulzus emelkedéséhez vezetett [28, 29]. A nizoldipin esetén az AUC $198\% \pm 46\%$, a C_{max} pedig $406\% \pm 73\%$ volt [30].

A HMG-CoA-reduktáz enzim gátlásával ható sztatinok (pl. szimvasztatin, lovasztatin, atorvasztatin) szérumkoncentrációját szintén befolyásolja a grépfrútlé. A sztatinok ritka, de súlyos mellékhatása a

miopátia és a rhabdmiolízis. Nagy mennyiségű grépfrútlé a negatív kontrollhoz képest a szimvasztatin és a szimvasztatinsav C_{max} átlagértékét 9-szeresére, illetve 7-szeresére, az AUC átlagértékét 16-szorosára, illetve 7-szeresére növelte [31]. Az este bevett gyógyszer és a reggel elfogyasztott egy pohár grépfrútlé megközelítőleg 2-szeresére növelte a lovasztatin, és 1,6-szorosára a lovasztatinsav AUC és C_{max} értékeit [32]. Nagy mennyiségű grépfrútlé szignifikánsan megnövelte az atorvasztatinsav és az atorvasztatinlakton szérumkoncentrációját [33].

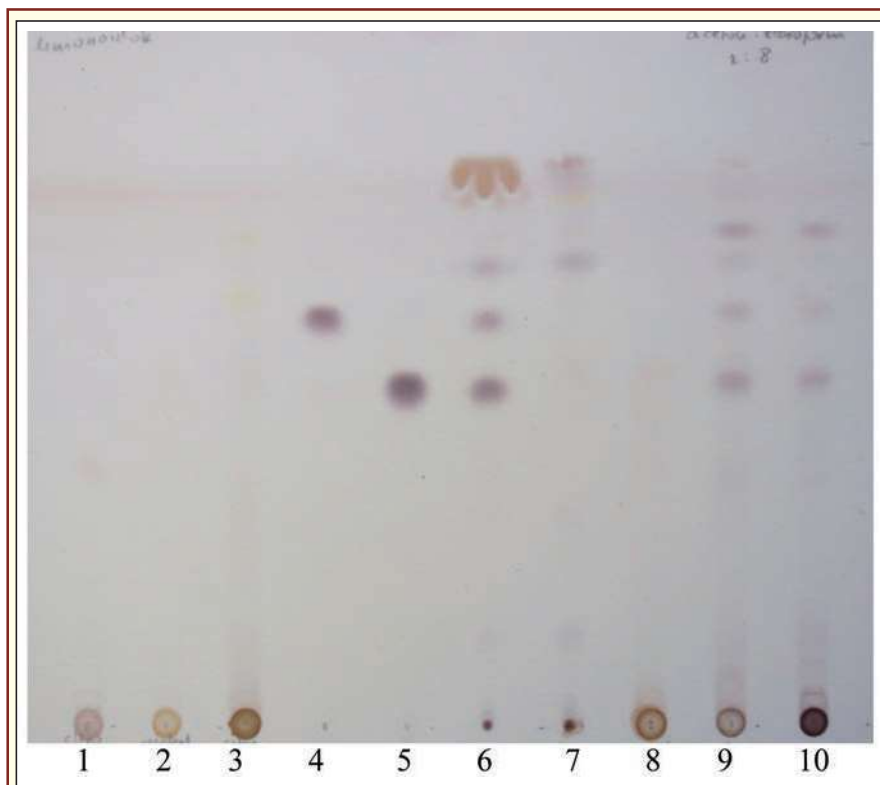
Nagy visszhangot keltett az a 2007-ben közölt kutatás (Hawaii-Los Angeles Multiethnic Cohort Study), amelyben 50 000, posztmenopauzában lévő nő részvételével vizsgálták a grépfrútlé-fogyasztás és a mellrák előfordulásának kapcsolatát. A hipotézis az volt, hogy a lé az ösztrogénhormonok lebontásának gátlásával fokozza azok karcinogén potenciálját. Az adatok ezt megerősíteni látszottak: azoknál, akik a legtöbb grépfrútot fogyasztották (átlagosan legalább negyed gyümölcs naponként), 1,3-szor nagyobb eséllyel alakult ki rosszindulatú mell-daganat, mint azok körében, aki nem fogyasztották a gyümölcsöt [34]. Egy még nagyobb, több mint 115 000 nőt involváló, közel tíz évig tartó vizsgálat eredményei viszont cáfolták a grépfrút fogyasztásának veszélyével kapcsolatos félelmeket, ugyanis a *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) vizsgálatban nem volt kimutatható összefüggés a grépfrútfogyasztás és a mellrák rizikója között [35]. Ugyanezt az eredményt hozta a Nurses' Health Study (80 000 nő) adatainak retrospektív elemzése is, amelynek szerzői a hormonszintekre kifejtett hatást sem találták megalapozottnak laborvizsgálatok alapján [36]. Az ellentmondásos adatoknak köszönhetően feltehetőleg még sokáig vitatott lesz, fokozza-e a grépfrútfogyasztás a mellrák kockázatát.

Immunrendszerre kifejtett hatás

Bár a grépfrútmagkivonatot tartalmazó termékeket gyakran a szervezet védekezőképességének fokozására ajánlják, sem preklinikai, sem klinikai vizsgálatokban nem mutattak ki immunrendszert erősítő, immunmoduláns hatást, vagy ezzel összefüggő betegségmegelőző hatást.

Grépfrútmag-kivonatot tartalmazó termékek vizsgálata

A szakirodalmi áttekintés alapján világossá vált, hogy a népi gyógyászati bizonyítékok hiánya miatt, valamint a grépfrútmag összetételével és hatásával kapcsolatos szakirodalmi adatok alapján nehezen indokolható a termékek meglehetősen népszerűsége. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a készítmények előállításá-



2. ábra: Grépfrútmagkivonatok limonoidtartalmának vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (1-3. termékek, 4. nomilin, 5. limonin, 6. grépfrútmag-kivonat, 7. grépfrúthéj-kivonat, 8-10 termékek; vanillinkénsavas bepermetezést követően hevítéssel előhívott kromatogram, detektálás látható fénynél)

hoz szükséges mag nyersanyag korlátozott, valamint tekintettel a hamisítási esetekről beszámoló közleményekre, célul tűztük ki néhány hazánkban elterjedten használt termék analitikai vizsgálatát. A készítményekkel végzett laborvizsgálatok arra irányultak, hogy ismert jellemző vegyületek (analitikai markerek) vizsgálatával feltárjuk, hogy a készítményekben a kiindulási alapanyagok között megtalálható-e a grépfrútmag, és hogy felderítsük az esetleges egyéb minőségi problémákat. A vizsgálatokat rétegekromatográfiás és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás módszerekkel terveztük elvégezni.

Összesen 6 terméket vontunk analízis alá, melyek mindegyike rendelkezett az OÉTI által jelölt zöld pipával [37]. Mivel a vizsgálatot követően az Országos Tisztifőorvosi Hivatalnak tett bejelentésünket követő hatósági eljárások még nem zárultak le, a készítményeket számmal (1-6) jelöljük a közleményben. A készítményeken található alkalmazási javallatok között megtalálható az antioxidáns hatás, amit a mag kivonából származó polifenolokhoz és bioflavonoidokhoz kötnek. Néhány esetben a csomagoláson feltüntetett tájékoztató szerint grépfrútmagkivonat mellett C-vitamin, *Echinacea purpurea* vagy *Panax ginseng* kivonata is található az összetevők között. *Echinacea* tartalom esetén a javallatoknál összemosódik a különböző komponensek hatása, és érthető, hogy immunrendszert támogató hatással jellemzik a készítményt. Az

*Echinacea*nak van immunrendszert stimuláló hatása [38], azonban a grépfrútmagkivonat esetében, mint fentebb említettük, erre nincs bizonyíték.

Limonoidtartalom vizsgálata

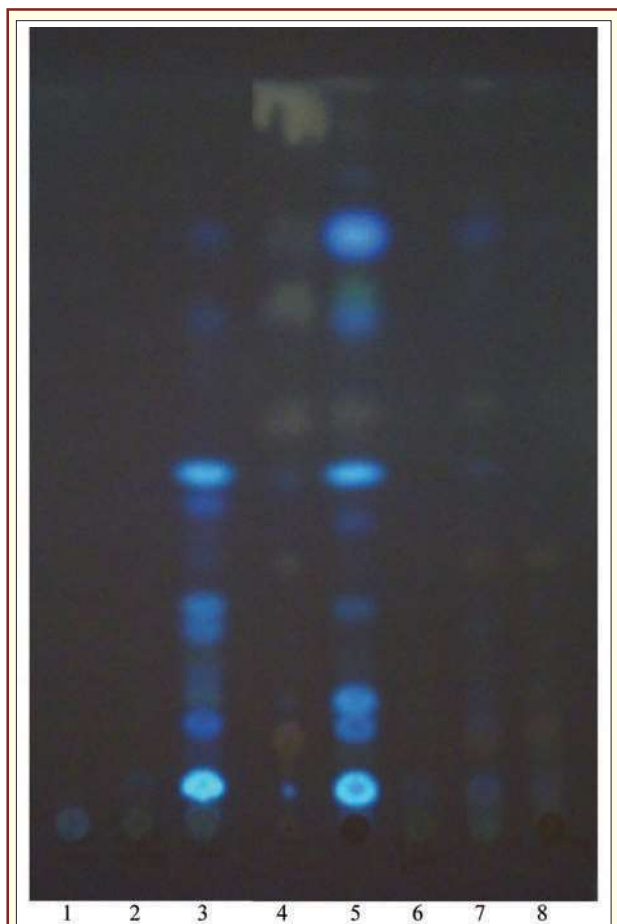
A limonoidok jelenléte a magra jellemző. Kimutatásukkal annak igazolását céloztuk, hogy a termékek valóban grépfrútmagból készülnek-e. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal (Merck szilikagél 60 F₂₅₄, acetone – kloroform 2:8) megállapítható, hogy a mag kivonában kimutatható két fő limonoid a limonin és a nomilin, amelyek a héj extraktumában nem detektálhatóak. Ezzel a módszerrel csak két termékben azonosítható a magra jellemző két limonoid. Ugyanerre az eredményre jutottunk a sokkal érzékenyebb és szelektívebb HPLC-DAD vizsgálat elvégzésével is (2. ábra).

Kumarintartalom vizsgálata

Tekintettel arra, hogy a termékek egy része a grépfrúthéjra emlékeztető sárgás színű, továbbá figyelembe véve azt is, hogy a kereskedelemben kapható grépfrútfajták terméséből az ipari felhasználáshoz szükséges magmennyiség nehezen biztosítható (az étkezési céllal termesztett növényeknek alig van magja), megvizsgáltuk azt a lehetőséget, hogy a készítmények előállításához grépfrúthéjat, vagy a héjtól meg nem tisztított magokat (is) felhasználják.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatot szilikagél állófázison (Merck szilikagél 60 F₂₅₄) végeztük, kifejtéshez toluol - éter 12%-os ecetsavval telített 1:1 arányú elegyét használtuk. Tesztként grépfrútmag és -héj kivonát alkalmaztuk.

A detektálásra használt hullámhosszon a kumarin típusú vegyületek egy része kéken fluoreszkál. A növény fitokémiai jellegzetességének megfelelően ilyen anyagok jelenléte figyelhető meg a grépfrúthéjkivonatban (3. ábra). Egy készítmény (3) kromatogramja nagy hasonlóságot mutat a grépfrúthéjkivonat kromatogramjával, így feltételezhető hogy a termék jelentékeny mennyiségű grépfrúthéjat is tartalmaz, ezt azonban nem tüntették fel a csomagoláson. Ugyanezt jelzi az is, hogy ebből a termékből limonoidok nem voltak kimutathatóak.



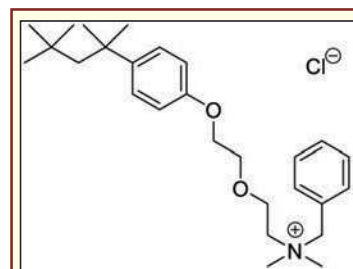
3. ábra: Grépfrútmagkivonatok kumarintartalmának vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata (1-3. termékek, 4. grépfrútmagkivonat, 5. grépfrúthéjkivonat, 6-8. termékek; vanillinkénsavas bepermetezést követően hevítéssel előhívott kromatogram, detektálás 366 nm-en)

Szintetikus antiszeptikum kimutatása

Elsőként 1996-ban *Sakamoto* és munkatársai HPLC-vel és LC-MS módszerrel azonosítottak szintetikus fertőtlenítőszeret, metil-4-hidroxibenzoátot (metilparabént) és 2,4,4'-triklór-2'-hidroxidifenil-étert (triklozánt) grépfrútmagkivonatot tartalmazó készítményekben [7]. Később *von Woedtke* és munkatársai szintén kimutattak különböző készítményekben metilparabént és triklozánt vékonyréteg-kromatográfiával. Hat vizsgált termékből ötben benzetónium-kloridot is azonosítottak 1,25% és 10% közötti mennyiségben. Három mintában a triklozántartalom 0,0125-0,025% között volt [6]. Benzetónium-kloridot *Takeoka* és munkatársai is kimutattak, valamint ezen kívül benzalkónium-kloridot is azonosítottak [9, 15].

A szintetikus fertőtlenítőszeret, köztük pedig a kvaterner ammóniumsókat (ebbe a csoportba tartozik a benzalkónium és a benzetónium) elsősorban antimikrobás és kationos-felületaktív tulajdonságuk miatt főleg kozmetikumokban és fertőtlenítő készítményekben használják, de folyékony gyógyszerformák tartósítására is alkalmazzák. A grépfrútmagkivonatokhoz

feltehetőleg antiszeptikus hatásuk miatt adják hozzá a vegyületeket, mivel a szintetikus hatóanyagokkal elérhető a kívánt antibakteriális (lokális antiszeptikus) hatás. Ha a vegyületek jelenlétét nem tüntetik fel, alkalmazásuk termékhamisításnak és a fogyasztók megtévesztésének minősül.



4. ábra: Benzetónium-klorid

Az általunk analizált kivonatokban a kvaterner ammóniumvegyületek jelenlétét rétegekromatográfiás módszerrel ellenőriztük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatot szilikagél állófázison (Merck szilikagél 60 F₂₅₄) végeztük (metanol – kloroform – aceton 75:15:1,5), detektáláshoz Draggendorff-reagenssel történő bepermetezést alkalmaztunk. Előhívást követően egy termék (1) esetén markáns narancssárga színű folt volt látható. Az előzőekben bemutatott vizsgálatainkban az (1) készítményben nem tudtuk kimutatni limonoidok jelenlétét. Az általunk készített extraktumok (mag, héj) egyikében sem volt Draggendorff-pozitív folt, ami arra utalt, hogy a kimutatott anyag nem növényi anyagcsere-termék. A Draggendorff-pozitív anyagot folyadék-folyadék extrakcióval tiszta formában kinyertük, és szerkezetét NMR spektroszkópiás módszerekkel meghatároztuk. A mért és az irodalomban közölt [15] adatok egyezése alapján a vegyületet benzetóniumsóként azonosítottuk.

Az általunk szennyezettnek talált termékből a benzetóniumsót jelentős mennyiségben lehetett kinyerni, ráadásul jelenlétét nem tüntették fel a csomagoláson, mindez arra utal, hogy a gyártó a hatás fokozására használta fel a vegyületet. Figyelembe véve a benzetónium toxikológiai jellemzőit, ez a hamisítás a fogyasztó megtévesztésén túl egészségi kockázatokat is hordoz, ugyanis állatokon végzet akut [39], szubakut és krónikus [39] toxicitási vizsgálatok ugyan rendelkezésre állnak, de emberen biztonságosságát nagy dózisú krónikus adagolás esetén nem igazolták.

Az adatok hiányának jelentőségére hívja fel a figyelmet egy esetleírás. Egy svédországi esetleírás szerint jól beállított warfarin terápia alatt álló házaspár

I. táblázat

Vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Készítmény	Kumarinok	Limonoidok	Benzetónium-klorid
1.	-	-	+
2.	-	-	-
3.	+	-	-
4.	-	-	-
5.	-	+	-
6.	-	+	-

három napon át szedett grépfrútmagkivonatot tartalmazó cseppet. Három nap után a nő kislevele szubkután hematómát tapasztalt és INR értéke 7,9 volt. A férfi nem tapasztalt vérvést, INR értéke a készítmény abbahagyása után három nappal 5,1 volt. A szerzők három grépfrútmagkivonatot tartalmazó készítményből mutattak ki benzetónium-kloridot. *In vitro* vizsgálatban a három készítmény és a tiszta benzetónium-klorid is erősen gátolta a CYP2C9 és CYP3A4 izoenzimeket. A warfarin a citokróm P450 2C9 enzim által metabolizálódik, ami klinikailag jelentős interakció lehetőségét veti fel a hamisított grépfrútmagkivonatok és a warfarin között [8].

Mindezek alapján megállapítható, hogy a benzetónium jelenléte – különösen ha nincs feltüntetve – nem kívánatos növényi eredetűnek mondott készítményben, mivel tartós használata egészségi kockázatokkal járhat.

Összefoglalás

Az általunk megvizsgált hat készítmény közül mindössze kettőben (5, 6) volt kimutatható limonoid, ami igazolta, hogy ezek kiindulási nyersanyagául a növény magja szolgálhatott. A többi négy termékről ugyanez nem állapítható meg, ami minőségi problémát és termékhamisítást jelezhet. Egy készítményben (3) kumarinokat detektáltunk, amelyek a terméshéjra jellemző anyagok, ugyanakkor a készítmény összetevői között grépfrúthéj nem volt feltüntetve. A termék tartós fogyasztása a bizonyos kumarinok jelenléte miatt veszélyeket hordozhat. Egy termékben (1) nagy mennyiségű, fel nem tüntetett benzetóniumsót mutattunk ki. Az általunk feltárt minőségi problémák rámutatnak az étrend-kiegészítők jelenlegi nem megfelelő jogi szabályozására és a minőség-ellenőrzés elégtelen voltára. Sajnos, a termékpályák pontos ismerete, szakmai felügyelete nélkül nem állapítható meg, hogy a végtermékek minőségi problémái szándékosság vagy szakszerűtlenség következményei.

A készítmények hatását nem vizsgáltuk, azonban a fellelhető irodalom alapján az összetevők és a készítmények antimikrobás hatása embereken nem bizonyított. A termékek ilyen jellegű hatását viszont bizonyosan fokozza a benzetónium-klorid. A készítményeknek tulajdonított antioxidáns hatást csak a grépfrúttal (de nem termékekkel) végzett *in vitro* vizsgálatok támasztják alá, és ennek az aktivitásnak a klinikai relevanciája sem bizonyított. A grépfrút immunstimuláns hatásáról sincsenek adatok, így az nem várható grépfrút-monokészítményektől.

Elemzésünk alapján a grépfrútmagkivonatot tartalmazó monokészítmények hatásossága és alkalmazásának indokoltsága, racionalitása erősen megkérdőjelezhető, az ilyen termékek nem részei a bizonyítékokon alapuló fitoterápiának. Az is kétséges, hogy étrend-kiegészítőként van-e létjogosultságuk, mert szakmai

szempontból kétségbe vonható, hogy szükséges-e kiegészíteni az étrendet egy olyan növényi résszel, amely soha nem volt része a táplálkozásunknak, s amely fogyasztásának előnyei nem nyilvánvalóak. A rossz minőségű vagy hamisított termékek nagy aránya pedig arra utal, hogy a grépfrútmagkivonatok fogyasztók fokozott kockázatnak lehetnek kitéve anélkül, hogy a termékek alkalmazása valós előnnyel járna számukra.

IRODALOM

1. <http://grapefruit.biomax.hu/> (letöltve: 2012. január 10.)
2. <http://www.okonatura.hu/termek/grapefruitmag-kivonat> (letöltve: 2012. január 10.)
3. <http://antalvali.com/grape-vital-felhasznalasi-lehetosegek.html> (letöltve: 2012. január 10.)
4. Reagor, L., Gusman, J., McCoy, L., Carino, E., Heggers, J.P.: *J Altern Complement Med.* 8(3), 325-32 (2002).
5. Heggers, J.P., Cottingham, J., Gusman, J., Reagor, L., McCoy, L., Carino, E., Cox, R., Zhao, J.G.: *J Altern Complement Med.* 8(3), 333-40 (2002).
6. von Woedtke, T., Schlüter, B., Pfflegel, P., Lindequist, U., Jülich, W.D.: *Pharmazie* 54(6), 452-6 (1999).
7. Sakamoto, S., Sato, K., Maitani, T., Yamada, T.: *Eisei Shikenjo Hokoku.* 114, 38-42 (1996).
8. Brandin, H., Myrberg, O., Rundlöf, T., Arvidsson, A.K., Brenning, G.: *Eur J Clin Pharmacol.* 63(6), 565-70 (2007).
9. Takeoka, G.R., Dao, L.T., Wong, R.Y., Harden, L.A.: *J Agric Food Chem.* 53(19), 7630-6 (2005).
10. Hortobágyi T.: *Növényrendszertan.* Tankönyvkiadó, Budapest, 1979. pp 483-484.
11. Carrington, S., Fraser, H.C.: *A-Z of Barbados Heritage.* Macmillan Caribbean, 2003. pp 90-91.
12. Haraszty A. (szerk.): *Növénytan.* Tankönyvkiadó, Budapest, 1956. pp 552-553.
13. Milind, S.L.: *Citrus Fruit Biology, Technology and Evaluation.* Academic Press, 2008. pp 103-109.
14. Milind, S.L.: *Citrus Fruit Biology, Technology and Evaluation.* Academic Press, 2008 pp 125-190.
15. Takeoka, G., Dao, L., Wong, R.Y., Lundin, R., Mahoney, N.: *J Agric Food Chem.* 49(7), 3316-20 (2001).
16. César, T.B., Manthey, J.A., Myung, K.: *J Nat Prod.* 72(9), 1702-4 (2009).
17. Rincón, A.M., Vásquez, A.M., Padilla, F.C.: *Arch Latinoam Nutr.* 55(3), 305-10 (2005).
18. Girenavar, B., Jayaprakasha, G.K., Jadegoud, Y., Nagana, Gowda, G.A., Patil, B.S.: *Bioorg Med Chem.* 15(11), 3684-91 (2007).
19. Mandadi, K.K., Jayaprakasha, G.K., Bhat, N.G., Patil, B.S.: *Z Naturforsch C.* 62(3-4), 179-88 (2007).
20. Negi, P.S., Jayaprakasha, G.K.: *European Food Research and Technology* 213(6), 484-487 (2001).
21. Vikram, A., Jesudhasan, P.R., Jayaprakasha, G.K., Pillai, B.S., Patil, B.S.: *Int J Food Microbiol.* 140(2-3), 109-16 (2010).
22. Oyelami, O.A., Agbakwuru, E.A., Adeyemi, L.A., Adedeji, G.B.: *J Altern Complement Med.* 11(2), 369-71 (2005).
23. Cerda, J.J., Robbins, F.L., Burgin, C.W., Baumgartner, T.G., Rice, R.W.: *Clin Cardiol.* 11(9), 589-94 (1988).
24. Gorinstein, S., Caspi, A., Libman, I., Lerner, H.T., Huang, D., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Tashma, Z., Katrich, E., Feng, S., Trakhtenberg, S.: *J Agric Food Chem.* 54(5), 1887-92 (2006).
25. He, K., Iyer, K.R., Hayes, R.N., Sinz, M.W., Woolf, T.F., Hollenberg, P.F.: *Chem Res Toxicol.* 11(4), 252-9 (1998).
26. Veronese, M.L., Gillen, L.P., Burke, J.P., Dorval, E.P., Hauck, W.W., Pequignot, E., Waldman, S.A., Greenberg, H.E.: *J Clin Pharmacol.* 43(8), 831-9 (2003).
27. Wangensteen, H., Molden, E., Christensen, H.,

Malterud, K.E.: Eur J Clin Pharmacol. 58(10), 663-8 (2003). – 28. Edgar, B., Bailey, D., Bergstrand, R., Johnsson, G., Regårdh, C.G.: Eur J Clin Pharmacol. 42(3), 313-7 (1992). – 29. Bailey, D.G., Arnold, J.M., Munoz, C., Spence, J.D.: Clin Pharmacol Ther. 53(6), 637-42 (1993). – 30. Bailey, D.G., Arnold, J.M., Strong, H.A., Munoz, C., Spence, J.D.: Clin Pharmacol Ther. 54(6), 589-94 (1993). – 31. Lilja, J.J., Kivistö, K.T., Neuvonen, P.J.: Clin Pharmacol Ther. 64(5), 477-83 (1998). – 32. Rogers, J.D., Zhao, J., Liu, L., Amin, R.D., Gagliano, K.D., Porras, A.G., Blum, R.A., Wilson, M.F., Stepanavage, M., Vega, J.M.: Clin Pharmacol Ther. 66(4), 358-66 (1999). – 33. Lilja, J.J., Kivistö, K.T., Neuvonen, P.J.: Clin Pharmacol Ther. 66(2), 118-27 (1999). – 34. Monroe, K.R., Murphy, S.P., Kolonel, L.N., Pike, M.C.: Br J Cancer. 97(3), 440-5 (2007). – 35. Spencer, E.A., Key, T.J., Appleby, P.N., van Gils, C.H., Olsen, A., Tjønneland, A., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.C., Touillaud, M., Sánchez, M.J., Bingham, S., Khaw, K.T., Slimani, N., Kaaks, R., Riboli, E.: Cancer Causes Control. 20(6), 803-9 (2009). – 36. Kim, E.H., Hankinson, S.E., Eliassen, A.H., Willett, W.C.: Br J Cancer. 98(1), 240-1 (2008). – 37. <http://www.oeti.hu/?m1id=1&m2id=53> (letöltve: 2012. február 22.) – 38.

Tierra, M.: J Herb Pharmacother. 7(2), 79-89 (2007). – 39. Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning benzethonium chloride (SCCNFP/0539/01) http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scpp/out158_en.pdf (letöltve: 2012. március 5.)

Csupor, D., Micsinay, Á., Szendrei, K.: *Assessment and qualitative analysis of products containing Citrus paradisi extract*

The aim of our work was to summarize the botanical, phytochemical and pharmacological data on Citrus paradisi (grapefruit). Further objective was to perform qualitative analysis of products containing the extracts of seeds of this plant. Lack of data on the clinical efficacy and safety of grapefruit seed extracts calls into question the rationale of these products. In the course of our investigations, in several extracts the presence of grapefruit seeds was not detectable, certain products contained peel extract or synthetic antiseptic as adulterant. The high ratio of counterfeit products or of low quality suggests that grapefruit seed extract consumers face real dangers without expected benefits.

Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

„Patikusok szabadidőben – a csipke fővárosában” (dum spiro, spero)

Elérkeztünk a második rendezvény meghirdetéséhez. Tehát ez a második! (**Repetitio est mater studiorum**).

Remélhetjük, hogy az MGYT szervezésében egy új sorozat indul útnak? Vagy jó magyar szokás szerint ez is a kezdeti tűz, lelkesedés után hamvadó parázként szunnyad el? Kívánom, hogy ez ne történjen meg, mert ilyen kötetlen, laza találkozásokra mindannyiunknak szüksége van! Kellenek ezek a kikapcsolódást biztosító találkozások! Ne csupán akkor tudjunk szót váltani egymással, amikor továbbképzéseken pár keresetlen szóval érdeklődünk egymás hogyléte felől, vagy értekezleteken mérgelődve tárgyaljuk meg a minket ért sérelmeket. Mindig szigorú rendben, fegyelmezetten a „pontokért” „hajtani”? Lehet ezt másként is! Próbáljuk meg hát Kolleginák, Kollégák most a másik utat, amikor ütéssel a kézben a ping-pong asztalnál gyűjthetjük a pontokat (bár szeretném mindenkivel tudatni, hogy itt az a nyerő, ha valaki minél kevesebb pontot gyűjt össze)!

Az ötlet 2005. szeptember 2-án és 3-án az MGYT kibővített elnökségi ülésén merült fel. Prof. Nyiredy Szabolcs vetette fel, hogy szervezzük meg Bács-Kiskun megyében. Ezzel elindult a „lavina”! Mi az, ami még érdekelheti a hölgyeket, urakat? Hol lehet olyan csarnokot találni, ahol a patikusok szabad idejükben „verhetik” egymást minden harag nélkül? A mérkőzéseket szakavatott játékvezetők irányítják!

A verseny helyszíne a

Szilády Áron Református Kollégium és Gimnázium tornaterme lesz Kiskunhalason.

A kísérőknek és a hölgyeknek csodás programot biztosítunk a Csipkemúzeum megtekintésének lehetőségével. A több mint 100 éves világhírű halasi csipke sok örömet szerezhet mindenkinek. Vásárolni is lehet, bár ennek grammja annyiba kerül, mint az aranyé! Ezekből a csodákból már sok híresség kapott, többek között II. Erzsébet brit uralkodó, a japán császárné, Hitachi japán hercegnő, II. János Pál pápa, a francia, a cseh, a libanoni, a ciprusi elnökök feleségei. 60 féle öltésmintával készülnek a halasi csipkék, melynek készítését a műhelyben meg lehet nézni.

Jelentkezés dátuma: 2012. augusztus 25.

Nevezési díj: 1500 Ft/fő

A verseny 2012. szeptember második felében kerül megrendezésre.

Szponzori felajánlást szívesen elfogadunk.

Jelentkezni lehet:

Cseh Ildikó MGYT megyei elnöknél a gyogyszer@dar.antsz.hu és

Benkő Zsolt MGYT megyei elnökségi tagnál a benkopatika@gmail.com címeiken.

Benkő Zsolt
az MGYT Bács-Kiskun megyei elnökség tagja