

GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA



A TARTALOMBÓL

*Főtitkári beszámoló
a 2009. évről*

*Az acetikolineszteráz
enzim
farmakológiájáról*

*A bizonyítékokon
alapuló gyógyszerészi
gyakorlat*

*Újra a
fitoösztrogénekről*

*80 éve született
Selmeczi Béla*

*Koszorúzás az
1848-as hősök
emléktáblájánál*

*Az Országos
Tanácskozó Testület
ülése*

2010/4.

LIV. ÉVFOLYAM
2010. ÁPRILIS
ISSN 0017-6036



GYÓGYSZERÉSZET

A MAGYAR GYÓGYSZERÉSZTUDOMÁNYI TÁRSASÁG LAPJA

LIII. ÉVFOLYAM
GYOGAI 54. 193-256
2010. április

„GYÓGYSZERÉSZET”

a Magyar

Gyógyszerésztudományi

Társaság lapja.

Kiadja a Magyar

Gyógyszerésztudományi

Társaság,

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Felelős kiadó:

Prof. dr. Klebovich Imre

Szerkesztőség:

1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.

Telefon: 235-0999

E-mail: szerkesztoseg@mgyt.hu;

honlap: <http://www.mgyt.hu>

Főszerkesztő:

Takácsné dr. Novák Krisztina

Felelős szerkesztő:

Dr. Hankó Zoltán

Szerkesztők:

Dr. Bajdik János

Dr. Laszlovszky István

Dr. Pintye János

Dr. Télessy István

A szerkesztők munkatársa:

Ottlik Miklósné

Tördelőszerkesztő:

Oláh Csaba

Szerkesztőbizottság:

Dr. Antal István

Dr. Bódis Lászlóné

Dr. Bozsik Erzsébet

Demeterné prof. dr. Tekes Kornélia

Prof. dr. Falkay György

Dr. Fekete Pál

Dr. Ferentzi Mónika

Dr. Higvisán Ilona

Prof. dr. Hohmann Judit

Dr. Kiss Gézané

Dr. Kokovay Katalin

Prof. dr. Soós Gyöngyvér

Dr. Takács Gézané

Vitányiné dr. Morvai Magdolna

A kéziratok és mellékleteinek
örzését vagy visszaküldését
nem vállaljuk.



TARTALOM

Márkus Sarolta: A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

tevékenysége, 2009. – Főtitkári beszámoló 195

TOVÁBBKÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

• Tekes Kornélia, Szegi Péter, Laufer Rudolf, Kalász Huba: Az acetilkolineszteráz gátlói és reaktivátorai a mindennapok gyakorlatában 206

• Fittler András: A Bizonyítékokon Alapuló Gyógyszerészi Gyakorlatról 212

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A GYÓGYSZERKINCSEBEN

Szendrei Kálmán és Csupor Dezső: Fitoösztrogének – egy fejlődő gyógynövény-kutatási

és -alkalmazási terület 216

GYÓGYSZERÉSZETTÖRTÉNETI KÖZLEMÉNYEK

Erős István: Halványodó arcok: 80 éve született prof. dr. Selmeczi Béla. 223

AKTUÁLIS OLDALAK

Ferentzi Mónika: A közösségért viselt áldozat – Emlékbeszéd az 1848-49-es forradalom

és szabadságharc 162. évfordulóján 228

Takácsné Novák Krisztina, Hankó Zoltán: Kérdőíves felmérés a MGYTávoktatásról 233

HÍREK

Ülésezett az MGYT Országos Tanácskozó Testület – Az MGYT elnökségi döntései – 80 éves

a Hargita gyógynövény-kutatója, Csedő Károly professzor – Kata Mihály emeritus professzor

75 éves – Kitüntetések március 15. alkalmából – A Dr. Mozsonyi Sándor Alapítvány díjkiosztása

– VII. Gyógyszerészeti, Biofarmáciai és Gyógyszertechnológiai Világtalálkozó Málta – Beszámoló

az Európai Kórházi Gyógyszerész Szövetség XV. Kongresszusáról – Hírek Szegedről – Innovációs

díjat kapott a Richter – Aigner Zoltán habilitációs előadása – Bajdik János habilitációja – Száz éve

született Kovács Jenő professzor – In Memoriam

TALLÓZÓ 250

CONTENTS 256

A címlapon: Officinai fatégely

Az officinai állványedények közül a fatégelyek különleges helyet foglalnak el. Az officina bútorgépe és a polcokon sorakozó téglék nagyban fokozták a gyógyszerészeti esztétikát. Egyszerű kivitelük miatt helyi asztalosműhelyben is elkészíthetőek voltak, anyaguk miatt tartósan használhatták azokat és egyszerű átfestéssel alkalmazkodhattak a megváltozott gyógyszerkincshez (átszignálás) vagy az éppen uralkodó stílushoz (pl. fekete, piros vagy márványozott átfestés). Általában bárhol fellelhető és megmunkálható keményfából készültek; az esztétizálás már a XVI. században teljesen mindennapos fém-munkálási módszer volt. Az edények korára csak a forma- és stílusjegyek utalnak, a feliratok és a kartus a későbbi átfestések miatt félrevezető lehet. A közepi régebbi gyógyszerésztárból fennmaradt fatégelyeken hét réteg festéket tártak fel, mindegyik rétegen más-más kartussal. A legelső festés bordó színű volt, míg a többi színekkel éppen csak színezve a fát. A címlapon bemutatott edény a Küttel családi hagyaték része és stílusjegyei alapján is készítés ideje legkésőbb az 1600-as évekre tehető. Ezen időszakra jellemző a sima *henger*alak, a csak enyhén kiugró *talprész*, és az egészen *lapos fedél*. Jól láthatóak a későbbi átfestések nyomai. A gyógyszerész szép ívű, kör alakot formáló kartusban, fekete antika betűkkel, piros kezdőbetűkkel látható. Külön érdekessége a betű-összevonás, az -L- betűnek csak a „lába” jelenik meg. A felirat betűi erős párhuzamot mutatnak a *Fekete Szerecseny Patikamúzeumban* található, bizonyítottan 1645 előtt készült táraasztal fiókfelirataival (betűszár-vastagítások, a -p- és -c- pontban végződő kanyarításai, a háromszögű alakok). A *Consolida major* (Consolidae majoris radix, Symphyti radix) a fekete nadálytő (*Symphytum officinale* L.) korábbi elnevezése, gyökere porát húgyhajtónak és tapaszba keverve adstringensként használták. Kivonata ma kenőcsök alkotórésze. A fatégelyek használatát az 1934-ben megjelent Ph. Hg. IV. megtiltotta, így használatuk a gyógyszerésztárban háttérbe szorult és nagy részük megsemmisült. A bemutatott fatégely jelenleg az *Arany Egyszervű Patikamúzeum* kiállításán látható Kőszegen. (Ferentzi Mónika)

Köszönetet mondunk a Vas megyei Múzeumok Igazgatóságának a kép elkészítéséért; valamint a Küttel családnak, mint tulajdonosnak a kép közléséhez való hozzájárulásukért. Köszönetet mondunk a Vas megyei Múzeumok Igazgatóságának a kép elkészítéséért és az Iparművészeti Múzeumnak, mint tulajdonosnak a kép bemutatásához való hozzájárulásáért.

A Gyógyszerészetben megjelent közlemények másodközléséhez a közlemény (első) szerzőjének vagy a Gyógyszerészet szerkesztőségének előzetes jóváhagyása szükséges. A Gyógyszerészetben megjelenő híradások, beszámolók átvétele a forrás megjelölésével lehetséges.

Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Tel./fax: (06-1) 266-9433

Előfizethető: Gyógyszerészet Szerkesztősége (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

belföldi postautalványon vagy átutalással az MGYT átutalási számlájára:

OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla: 11708001-20530530

Adóigazolási szám: 19000754-2-42

Előfizetési díj: egész évre 21 000 Ft + 5% áfa.; egy példány ára: 1750 Ft + 5% áfa.

Készült 2300 példányban.

Nyomdai kivitelezés: Arrabona Print csoport – Print Invest Magyarország Kft. – Győr

Felelős vezető: Ványik László

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 54. 216-222. 2010.



Fitoösztrogének – egy fejlődő gyógynövény-kutatási és -alkalmazási terület

Szendrei Kálmán és Csupor Dezső

A Gyógyszerészet 2009. januári számában, az ösztrogén hatású gyógynövényeket tárgyaló közleményünk első részében vázlatos ismertetést adtunk ezeknek az anyagoknak (fitoösztrogének) a felfedezéséről, főbb típusairól és a gyakorlati értékű legfontosabb anyagokról. Megállapítottuk, hogy ismételt próbálkozások ellenére sem sikerült eddig az állati szervezetekben kulcsfontosságú ösztrogén hormonokat növényi szervezetekben egyértelműen kimutatni, sőt meglepő módon az eddig leírt fitoösztrogének között egyáltalán nem találunk szteroid-származékokat. Viszont több olyan anyagcsoport ismert, amelyeket csak növények tudnak előállítani, de az emberi (magasabbrendű állati) szervezetekben ösztrogénszerűen viselkednek. Ezek az anyagok az ösztrogénreceptorokon a mennyiségi viszonyoktól függően agonistaként, illetve antagonistaként viselkednek (a valódi ösztrogén hormonok hatását imitálják), s ezáltal többféle kedvező hatást, vagy ártalmat (pl. toxikus gombametabolitok) képesek kiváltani. Említést tettünk a jelenlegi fő alkalmazási területekről (női hormonpótlás alternatívája, csonttriturálás kezelése), és a ma legintenzívebben vizsgált alkalmazási területekről (kardiovaszkuláris alkalmazások, rosszindulatú daganatos megbetegedések) [1]. Említettük azt is, hogy a fitoösztrogénnel, pontosabban fitoösztrogéneket tartalmazó növényi extraktumokkal a mai termékforgalmazásban gyakran visszaélések történnek. Interneten, közvetlen termékelosztásban és étrend-kiegészítőkben is gyakran ajánlanak fitoösztrogén-tartalmú termékeket olyan célra (mellnövesztés, férfi potenciafokozás, ráncsökkentés, fiatalítás), amelyeket nem támasztanak alá bizonyítékok. Egy ilyen termék kritikájával 2007-ben külön közlésben foglalkoztunk [2].

A 2009. februári számban a kiemelkedő gazdasági jelentőségű, fitoösztrogéneket is tartalmazó szójáról adtunk ismertetést. A szójabab világszerte ismert ételmezési/táplálkozási szerepe mellett egyre nő az ipari feldolgozás során sokáig értéktelen mellékterméknek tekintett izoflavonok (genisztin/genisztein, daidzin/daidzein, glicitin/glicitein) jelentősége [3]. A szójakoncentrátumokat, sőt tiszta izoflavonokat tartalmazó termékek száma azóta is folyamatosan növekszik a hazai forgalmazásban.

A 2009. januári cikkünkben (lásd ott **1. ábra**) a témakörre vonatkozó tudományos publikációkat 2007

második feléig vettük figyelembe. Ma megállapítható, hogy az akkori trend-előjelzés ma is érvényes, a 2007-2010 első két hónapjáig publikált tudományos közlemények számának növekedési tendenciája mutatja, hogy a fitoösztrogénnel foglalkozó tudományos munkák száma töretlenül növekszik: egyre több ösztrogénhatású növényt találnak a növényvilágban, ezekben a növényekben egyre változatosabb szerkezetű aktív anyagokat fedeznek fel, és a potenciális alkalmazási lehetőségek körét is folyamatosan bővítik. Ezek megjelenése azonban a forgalmazott termékek szintjén további megalapozást igényel.

A kör egyre tágul

Amint az sok más növényi hatóanyagcsoportra jellemző, a fitoösztrogének utóbbi két évtizedének történetét is döntő módon befolyásolta a biokémiai-farmakológiai vizsgálati lehetőségek gyors fejlődése. Utalunk arra, hogy egyes növények nem várt ösztrogénszerű hatásának az eredeti észlelése, megfigyelése nem embereken (azaz nem tradicionális gyógynövény-alkalmazás során) és nem farmakológiai kísérletek révén, hanem élő haszonállatokon, a véletlennek köszönhetően történt a negyvenes években. Ezután hosszabb ideig a botanikai rokonság (*Fabaceae*), vagy a várható/talált hatásos vegyületek szerkezeti hasonlósága alapján kerestek újabb ösztrogénhatású növényeket és növényi anyagokat (izoflavonoidokat, kumesztánokat, stilbéneket). Alapvetően eltérő szerkezetű növényi ösztrogéneket egyes növényekkel kapcsolatban tett gondos megfigyelések alapján (pl. komló-sör, gabonamagvak), vagy éppen nemkívánatos ártalmak következtében (*Fusarium* toxinok) fedeztek fel.

Az ösztrogénszenzitív kísérleti sejtvonalak (pl. MCF-7), az ösztrogénreceptorok felfedezése és a gyorsan kivitelezhető receptor-specifikus (ER- α és ER- β) kötődést mérő módszerek újabban felváltották a sokkal körülményesebb, élőállatokon végzett ösztrogénhatásméréseket. Segítségükkel az ösztrogénhatású növények és hatóanyagok keresése specifikusabbá, gyorsabbá és olcsóbbá vált. Ma már fontos előny, hogy a kutatások első szakaszaiból ezen a területen gyakorlatilag mellőzhetők az állatokon végzett kísérletek. Szép példa a 8-prenilnaringenin (8-PN), mint ösztrogén-

hatású anyag leírása *Kitaoka* és csoportja által 1998-ban egy távol-keleti annona-félében (*Anaxagorea luzonensis*) [4], majd a következő évben *Milligan* és mtsai által a komlóban [5] (szerkezetét lásd az [1] közlemény **1. ábráján**). A japán-thaiföldi szerzők távol-keleti gyógy- és haszonnövények véletlenszerű szűrővizsgálatával kerestek ösztrogénhatású növényeket. Kísérleteikben a receptorkötődést használták vezérfonalként az ösztrogénhatású anyagok megtalálásához. Bár a 8-PN-t egy másik japán munkacsoport fungisztatikus hatása révén már 1984-ban leírta a komlóból [6], tehát nem volt új természetes anyag, az ösztrogénreceptor kötődés segítségével bizonyítást nyert az, hogy ez az anyag, és nem a sokkal korábban ismert xantohumol (a komlótohoz fő prenilflavonoidja) a komló leghatásosabb ösztrogénje.

Az említett metodikai haladás és a fitoösztrogének növekvő jelentősége napjainkban gyorsan bővíti a célzottan vizsgált és ezek között hatásosnak talált növények körét. Egyidejűleg folyamatosan bővül az ösztrogénhatással rendelkező növényi vegyülettípusok száma is. A klasszikus izoflavonoid-tartalmú pillangósvirágú növények, így a szója és a vöröshere hatására nagyon sok pillangósvirágú növényt vizsgáltak meg izoflavonoidokra és rokon anyagokra (kumarin- és kumesztán-származékok). Egyre több hüvelytermésű és rokon növényről, sőt egész nemzetségekről derül ki, hogy mind tartalmaznak ösztrogén hatású izoflavonoidokat és más hatásos anyagokat.

Az **1. ábrán** feltüntetettünk néhány olyan növényt (pl. *Andira*, *Milletia*), amelyek az eddigi fő növényfajokkal/nemzetségekkel/családokkal közeli rokonságban vannak, illetve olyan ösztrogénhatású anyagokat, amelyeket vagy már korábban leírtak, vagy a már ismert anyagok szerkezeti variációi. Az izoflavonoid¹ sorhoz tartozó anyagok köre folyamatosan bővül újabb glikozidokkal (**2**), glikozid-észterekkel és igen változatos szerkezetű prenilezett származékokkal (**8**), (**9**), (**10**). Meglepetésnek tekinthető, hogy az eddig pillangósvirágúakra jellemzőnek tartott biochanin A izoflavonoidot (**1**) egy fészkesvirágú fajban, a *Serratulaban* is megtalálták [7]. Még meglepőbb, hogy két közismert gyógynövény, a cickafark, *Achillea millefolium* (herba) és a barátságserje, *Vitex agnus castus* (fructus) vizsgálati ösztrogénszerű hatást eredményeztek. A hatást kiváltó összetevőket keresve előbbiben két egyszerű szerkezetű flavont, a luteolint (**3**) és apigenint (**4**), és két flavonolt, a kvercetin és kemperolt találtak aktívnak [8]. A *Vitex* terméséből a hatás követésével szintén apigenint (**4**) izoláltak „ER- β szelektív hatóanyag”-ként [9]. Ennyire váratlan, specifikus farmakológiai tulajdonságok hozzárendelése ezekhez a flavonoidok-

hoz, amelyek nagyon sok mindennapi tápláléknak is részét képező növényekben megtalálhatók, megkérdőjelezheti ezen adatok értékét. Később azonban látni fogjuk, hogy az apigenin 8-prenil-származéka (**5**) (amelyet korábban egy *Glycyrrhiza* fajban is megtaláltak) a legerősebb fitoösztrogénnek tartott 8-prenilnaringeninével közel azonos receptoraktivitással rendelkeznek [4].

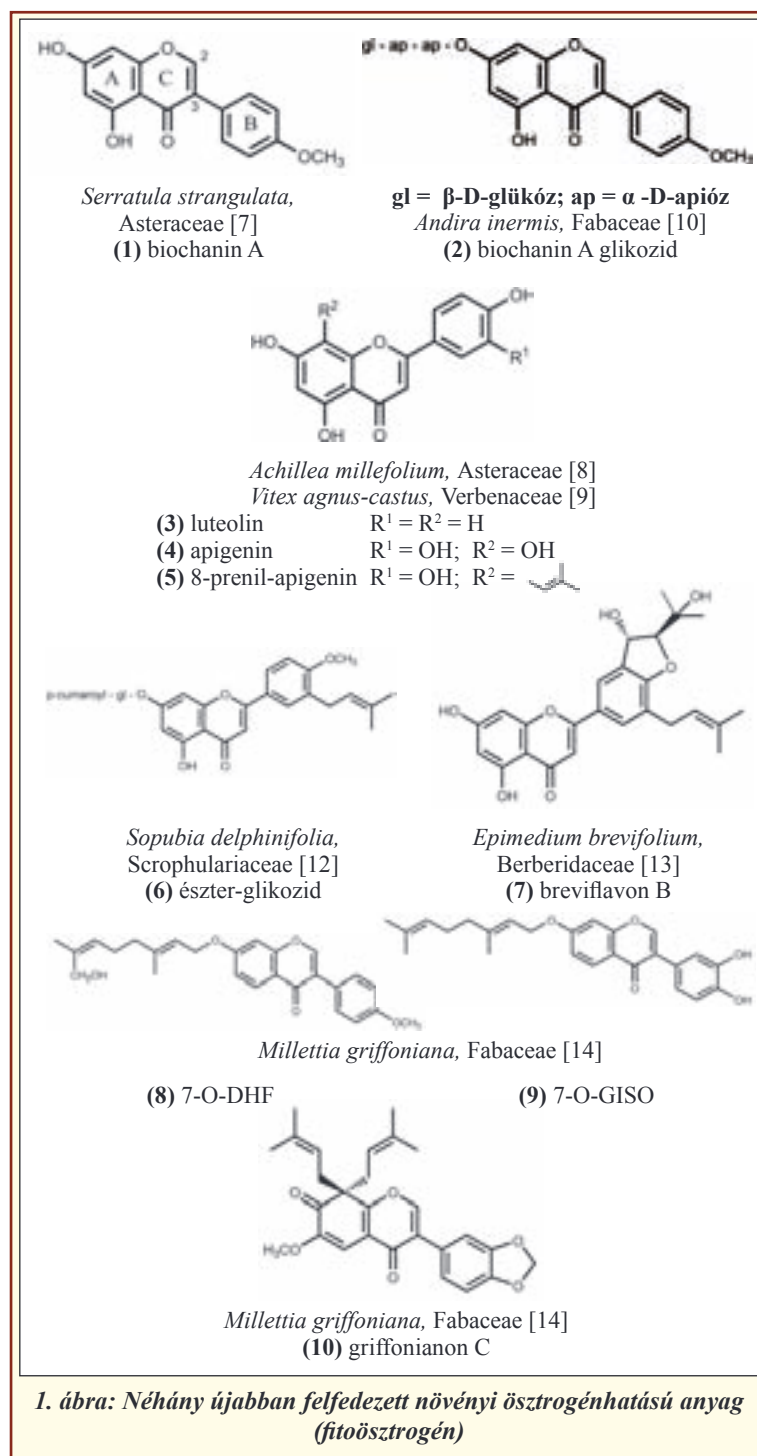
Ezekhez a meglepő eredményekhez meg kell jegyeznünk, hogy mind a cickafarkfű, mind a barátságserjetermés tradicionális, illetve korszerű fitoterápiás alkalmazásai között is vannak hormonszerű hatásra alapozottak [11]. Azt ma még nem lehet biztonsággal megítélni, hogy a bemutatott egyszerű flavonok és flavonolok mennyiben reprezentálják a két fontos gyógynövény ösztrogénszerű hatását. Ezt valószínűsítheti az, hogy mindkét esetben biológiai értékméréses követéssel történt a hatásos komponensek keresése. Viszont az alkalmazott biológiai követő módszerek magas érzékenysége és az, hogy a hatásosnak talált vegyületek specifikus receptoraktivitása alacsony (nagyságrendekkel elmarad a 17 β -ösztrodiólétól) azt sejteti, hogy ezek a drogok csak jelentős dózisban képesek klinikailag releváns ösztrogén-alapú hatást kifejteni.

A 2010-ig elvégzett adatbázis-keresés további meglepetésekkel szolgált.² Olyan közismert táplálék- és gyógynövényekkel kapcsolatban közöltek ösztrogénszerű hatásokat és részben ezeknek megfelelő hatóanyagokat is, mint a *Petroselinum* (petrezselyem), *Brassica*-félék (káposzta, kelbimbó), *Citrus*-félék (narancs, keserű narancs, citrom), a mediterrán jellegű étkezés egyes tipikus növényi táplálékai, illetve *Althaea rosea* (mályvarózsa), *Angelica dahurica* és *Angelica sinensis*, *Panax notoginseng* és *Ginkgo biloba*. Ezekre az adatokra vonatkozóan is érvényesek a fenti megjegyzéseink: ma még korai lenne őket túl- vagy alulbecsülni. Valódi értéküket (vagy annak hiányát) további, alaposabb vizsgálatok kell megalapozzák.

Míg az izoflavonoidok vázában jól felismerhető a vázszerkezet rokonsága a valódi, szteránvázas ösztrogénekével és a terápiás értékű szintetikus stilbénekkel (pl. dietil-stilbösztrol), a „normál” flavonoid sorba tartozó anyagok esetében ez már nem nyilvánvaló. Mégis az a helyzet, mint fentebb már említettük, hogy több egészen egyszerű flavont (apigenin, luteolin) és flavonolt (kemperol, kvercetin) ismételtlen gyenge ösztrogénhatásúnak találtak. Azt is említettük, hogy az apigenin 8-prenil-származékának receptoraktivitása jelentősen meghaladja az alpmolekuláét. A komlóval kapcsolatos eredmények adták az ötletet más prenilflavonoid-tartalmú növények, illetve már leírt növényi prenilflavonoidok ösztrogén hatásának vizsgálatára. A sokezer vegyületet magában foglaló flavonoid családon belül ez az alcsoport ma már szintén sok száz anyagot

¹ Emlékeztetőként: a „normál” flavonoidokban a B gyűrű a C gyűrű 2-es szénatomjához, míg az izoflavonoidokban a C gyűrű 3-as szénatomjához kapcsolódik (lásd **1. ábra**).

² PubMed, keresőszó: phytoestrogen AND plants (2010. 03. 25.)



számlál [15], és úgy tűnik, hogy előfordulásuk a növényvilágban néhány családra korlátozódik. Kemo-taxonómiai jellegzetesség, hogy ezek az anyagok is nagyon gyakoriak a hüvelyesek több gazdaságilag fontos fájában (*Sophora*, *Glycyrrhiza*). Az 1. ábrán két olyan anyagot mutatunk be (6), (7), amelyek nem a megszokott növényekből származnak. A (7) brevivflavon B nevű vegyület érdekessége az, hogy több hasonló szerkezetű prenilflavonnal együtt olyan gyógynövényben fedezték fel biológiai hatáskövetés segítségével, amelynek kivonatát potenciafokozó szerekekben és ugyanakkor klimakteriális panaszok csökkentésére

is használják Koreában [13]. Korábbi cikkeinkben már említettük az édesgyökér és az eperfa gyökér hasonló szerkezetű prenilflavonoid anyagait, amelyek egy részét (glabrén, glabridin) szintén ösztrogénhatásúnak találták.

Végül tipikus példaként bemutatjuk egy kameruni-német együttműködés eredményét. A Kamerunban sokféle célra, köztük menstruális panaszokra is alkalmazott pillangósvirágú gyógynövényből 1998-2001 között öt prenilezett izoflavont és egy prenilezett flavont fedeztek fel. Az izolált vegyületekkel elvégzett farmakológiai vizsgálatokban három anyag (8), (9) és (10) kifejezett ösztrogénhatásúnak bizonyult [14]. A bemutatott új ösztrogénaktivitású anyagok és növényfajok azt sugallják, hogy a kör a jövőben még jelentősen tovább fog bővülni. Közös bennük a kimutatott ösztrogénszerű hatás, amelynek a 17β -ösztrodiolhoz mért intenzitása és relatív receptorspecifitása széles határok között változó, de általában nagyságrend(ek)kel gyengébb.

A komló rejtélyes ösztrogénszerű hatása

A komló (*Humulus lupulus*, Cannabaceae) virágzata (2. ábra) a köztudatban a sörgyártás egyik alapanyagaként és enyhe nyugtatószerként ismert. A söripár számára sok változatát termesztik a világ több országában, de egyes helyeken vadon (elvadultan) is előfordul. Az eredetére vonatkozó vélemények megoszlanak; a komló-kutatás egyik fő centrumának (Oregon State University, Corvallis, USA) szakemberei, Stevens és Page szerint a faj gén-centruma (eredete) Kínában kell legyen. Valószínűleg onnan terjedt el keleti irányban Japán és Észak-Amerika, nyugati irányban pedig Európa területeire³ [16]. A

³ Botanikai és gazdaságtörténeti/kultúrtörténeti párhuzamok fedezhetők fel a komló és a kender eredetében és történetében: kis fajszerű közös növénycsalád két közeli rokon nemzetségének fajáról van szó, mindkettő géncentrumát Ázsiába teszik. Kínából kiindulva mindkettő jelentős ipari nyersanyaggá, az emberiség által sokoldalúan alkalmazott növényvé vált. A kender az emberiség legáltalánosabban használt élvezeti szereinek egyike, a komló a sör ízesítőjeként csak közvetve alkalmazza az ember ilyen célra. Kemizmusuk szintén egyedi, teljesen faj-, illetve nemzetség-specifikusnak mondható. A kender jellegzetes pszichoaktív anyagai és a komló keserűanyagai és a prenilflavonoidjainak nagy része kizárólag ezekben a növényekben fordulnak elő, ami a növényvilágban a ritkaságok közé tartozik. Az is közös, hogy ezeket a lipidjellegű anyagszertermékeket mindkét növény a felszínen található mirigyképletekben halmozza fel.



2. ábra: Komló tobozvirágzat

sörfőzésben való felhasználása a késő-középkori keresztény szerzeteseknek köszönhető, akik a növény virágzatának anafrodiziákus (nemi vágyat csökkentő) hatását is leírták (valószínűleg sörfogyasztásuk „szak-szerű” magyarázatára)⁴. A népi gyógyászatban tonizánsként, vizelethajtóként és aromás keserűanyag-tartalma miatt étvágyjavítóként is régóta alkalmazzák, azonban alvászavarokban való felhasználása viszonylag újkeletű. A nagybani termesztés során észlelték, hogy a komlószedők fáradékonyak, amit a bőrön keresztül felszívódó, illetve a szájon át a szervezetbe kerülő, a toboz mirigyei által termelt komlógyantának tulajdonítottak. Azt is megfigyelték, hogy a komlóto-bozok kézi szedése közben a szedőasszonyok menstruációs ciklusában gyakran léptek fel zavarok. Ennek okát vizsgáló munkák hosszú ideig egymásnak ellentmondó adatokat szolgáltatottak, így magát a megfigyélést is sokszor megkérdőjelezték. Viszont több országban találtak bizonyítékot arra, hogy a komlót nőgyógyászati indikációkkal is használják népiesen.

Két német orvos, *Koch és Heim* 1954-ben közölt egyoldalas közleményében szerepelt az a váratlan állítás, miszerint a komló grammonként 20-300 µg ösztradiolnak megfelelő ösztrogénhatású anyagot tartalmaz. Bár a cikk híján volt a bizonyító erejű adatoknak, ahhoz elég volt, hogy elindítsa a vizsgálatok sorozatát, amelyek mind a mai napig a komló (és a sör) ösztrogénszerű hatásának és hatásért felelős anyagoknak a teljes feltárását célozzák [17].

⁴ Érdekeség, hogy a komlóval foglalkozó első tudományos cikkek többsége sörfőzéssel kapcsolatos szaklapokban jelent meg. Érdekes azt is megemlíteni, hogy a komló sörben való alkalmazása nem volt mindig természetes. A holland sörfőzdekben csupán a 14. század kezdetétől alkalmazták, Angliában azonban egészen a 16. századig nem használták. Ebben nagy szerepe volt, hogy *VI. és VIII. Henrik* tiltotta a növény felhasználását arra hivatkozva, hogy elrontja a sör ízét, veszélyt hoz az emberekre, melankólikussá válnak tőle. Ez az első bizonytalan utalás a komló nyugtató hatására. A 16. század elején *VI. Edvárd* engedélyezte a felhasználását, de egészen a 17. század közepéig nem terjedt el nagymértékben a komlótermesztés.

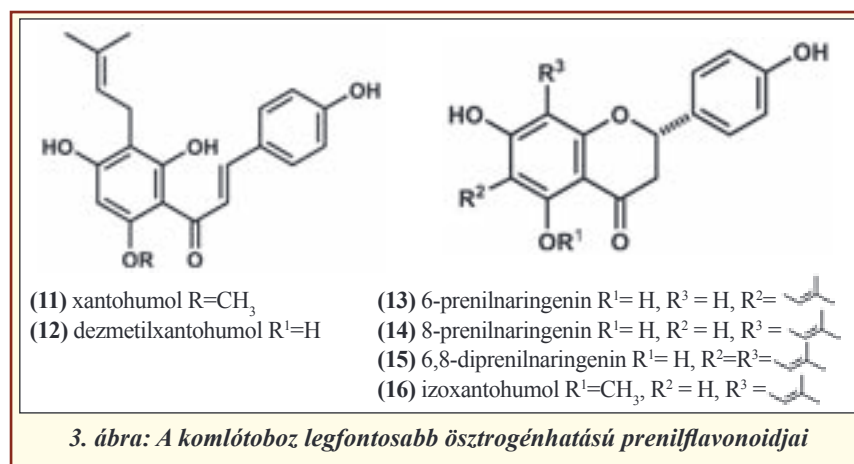
Új fitokémiai ismeretek

Ma már kétségtelenül megállapítható, hogy a fitokémiai ismeretek előrehaladása a komló esetében is megelőzte a specifikus biológiai mérési, bizonyítási lehetőségeket: a jelenleg ösztrogén hatásúnak tartott anyagok többségét már a század elejétől kezdve leírták a tobozból, de ösztrogénszerű hatásukra, ezirányú jelentőségükre csak jóval később derült fény. Itt is a specifikusabb biológiai vizsgáló módszerek hoztak áttörést a kilencvenes évektől kezdve: sikerült egyértelműen dokumentálni azt, hogy a komlóto-boznak, a belőle készített kivonatoknak, sőt a sörnek (!) is valóban van gyenge ösztrogénszerű hatása. A hatást kiváltó anyagokról kiderült, hogy egy részük már régen ismert flavanon- és kalkonvázal bíró prenilflavonoid [pl. xantohumul (**11**), izoxantohumul (**16**)]. Ezekhez csatlakoznak az újabban leírt hasonló szerkezetű anyagok, a 6-prenilnaringenin (**13**) (=6-PN), 8-prenilnaringenin (**14**) (=8-PN) és 6,8-diprenilnaringenin (**15**) (=6,8-di-PN) stb. Ezek együtt váltják ki a jellegzetes ösztrogénszerű hatást. A tobozmirigyek gyantás mirigyeiben felhalmozódó prenilezett flavonoidok a növényre jellemző vegyületek, amelyekből ez idáig mintegy harmincat sikerült jellemezni. Ezek közül a friss és megfelelően tárolt komlóban legnagyobb mennyiségben (0,1-1,0%) a xantohumul található meg. A tipikus mennyiségi sorrend a tobozban xantohumul > dezmetilxantohumul > izoxantohumul > 8-PN > 6-PN > 6,8-PN. Ezzel szemben a komlókoncentrátumot tartalmazó sörfélékben (16 kereskedelmi sörfajta elemzése alapján) a xantohumul (kalkon) ciklizációja folytán az arány megfordul; az izoxantohumul (flavanon) relatív mennyisége megnő: izoxantohumul > xantohumul > 8-PN [4-6, 16] (**3. ábra**). Az izomerizáció a növényekben is hasonló módon zajlik és egyensúlyi végállapotát az egyes növényekben (pl. *Citrus* fajok gyümölcshéjában) uralkodó enzimátikus viszonyok határozzák meg.

A komló prenilflavonoidok viszonylag egyszerű szerkezete lehetővé teszi a gazdaságos szintézisüket is. *Kitaoka* és csoportja a Sankyo cég laboratóriumaiában a szerkezet és ösztrogénhatás összefüggéseinek tanulmányozására már 1998-ban több ilyen vegyületet állított elő szintetikus úton az ipari méretekben is rendelkezésre álló olcsó racém naringeninből. Fentebb említettük, hogy a szintetizált termékek felhasználásával megállapították, hogy a komlóban is előforduló 6-prenilnaringenin izomér alig mutat ösztrogénhatást, viszont a 8-prenil-apigenin (flavon) hatása közel van a 8-prenilnaringeninéhez [4].

Alkalmazási lehetőségek

A fitoösztrogénekkal kapcsolatos ismeretek bővülésével elképzelhető, hogy a közeljövőben a komló, illetve jellegzetes prenilflavonoidjai is fontos fitoösztrogén-



forrásként fognak szolgálni a medicina számára, de ma még nem ez a helyzet. Ma a fitoösztrogén-készítmények (koncentrátumok, tiszta hatóanyagok) fő nyersanyaga kétségtelenül a szója. Egyelőre a söripari felhasználás mellett a komló gyógyászati alkalmazásainak volume – beleértve a nyugtató készítményeket is – összességében csekélynek mondható és csak a kisebb, specializált termesztők számára jelent vonzó, fejlődésben lévő piaci területet.

Prenilflavonoidokban gazdag komlókoncentrátumok előállítását megkönnyíti, hogy ezek az anyagok a komlótohoz felszínén lévő mirigyképletekben halmozódnak fel, a száraz drogból egyszerű oldószeres (aceton, kloroform) extrakcióval jól kioldhatók közvetlenül, vagy a sörgyártásban alkalmazott ún. keserűsavak előzetes szuperkritikus extrakciója után [16]. Ez lehetővé teszi viszonylag koncentrált és analitikailag is jól jellemezhető koncentrátumok előállítását.

A komló alkalmazása a fitoterápiában jól ismert, túlnyomóan összetett, többkomponensű készítményekben nyugtató/altató célra történik; ez az alkalmazás rendelkezik a legszélesebb empirikus és orvosi tapasztalati háttérrel. Jogosultságát ma általában elfogadják annak ellenére, hogy kizárólag komlóextraktumot tartalmazó készítményekkel, ilyenek hiányában nem nyert egyértelmű igazolást. Megállapítható azonban, hogy az ösztrogénszerű hatásra alapozott készítmény-fejlesztésekkel egyre több közlemény és szabadalom foglalkozik. Előbb főleg kozmetikai célú fiatalító (anti-aging), rántalanító termékekben szerepeltettek komlókivonatokat és a söripari komlófeldolgozás melléktermékeit, majd megjelentek kombinációs készítmények – főleg étrend-kiegészítők – belsőleges alkalmazásra is. Ezeket a menopauzát kísérő pszichés tünetek enyhítése mellett étvágyjavító, koleszterinszint-csökkentő és gyökfogó-antioxidáns tulajdonságú szereként forgalmazzák. Ma gyakran találkozhatunk olyan komlótartalmú, mellnövesztőként hirdetett termékekkel, amelyek az eddigi hiányos eredményekre hivatkozva igazoltnak mondják a termék hatásosságát, biztonságosságát. Bár a másodlagos nemi jellegek, így a mellék kifejlődésében az endogén ösztrogénnek fontos

szerepe van, egyelőre semmi nem támasztja alá, hogy a mellnövelő hatás biztonságosan és bizonyosan elérhető lenne fitoösztrogének adagolásával. Felmérhetetlen következményekkel járhat, ha az ösztrogénhatású növényi szereket serdülő lányok alkalmazzák. A termékek nagy részét az interneten keresztül terjesztik, a készítmény minőségét a legtöbb esetben egyetlen szakhatóság sem ellenőrzi. Gyakran elhangzó reklámszlogen a készítményekkel kapcsolatban,

hogy csak természetes anyagból készülnek, és ezért nincsen semmilyen mellékhatásuk. Megfontolandó, hogy ha a komlóból vagy más fitoösztrogéntartalmú növényből előállított termék olyan mértékű ösztrogénszerű hatással rendelkezne, amelynél fellép a mellnövekedés, akkor a hormonhatás más szerveken, szöveteken is kialakul.⁵ Egy ilyen készítménnyel kapcsolatos korábbi kritikánkban felhívtuk a figyelmet arra a veszélyre is, amelyet esetleg *Fusarium* gombával fertőzött gabonafélékből állítottak elő. Az ilyen fertőzött gabonaminták ugyanis a gabonamagban természetesen előforduló, gyenge fitoösztrogén hatású lignán-származékok mellett karcinogén gombatoxinokat (deoxinivalenol, zearalenon, fumonizin B1 és B2, T-2 és HT-2 toxin) is tartalmazhatnak [2].

A komló fitoösztrogénjeire dúsított, kifejezetten ösztrogénhatás elérésére szedett szerekkel kapcsolatban még nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű és minőségű humán bizonyíték ahhoz, hogy ezeket a szereket a terápiában is alkalmazzák. Az adatok gyarapodása azonban elvezethet a drog gyógyászati felhasználásának szélesedéséhez.

Mivel nem ismert, hogy a nyugtató hatásuk miatt alkalmazott komlókészítmények milyen mértékű ösztrogénhatást fejtenek ki, nem meglepő, hogy elővigyázatossági okokból a komlókészítmények alkalmazása ellenjavallt terhességben.

Az a tény, hogy a fitoösztrogének mindegyik fő típusa jelen van sokféle nyers és feldolgozott növényi ételismiszerben (izoflavonok a szójában, sokféle hüvelyesben; lignánok a gabonafélékben, szemtermésben, sokféle magban, zöldségben és gyümölcsben; prenilflavonoidok a sörben), logikus készítmény-összetevőkké teszi ezeket a nyersanyagokat és tiszta anyagokat is az étrend-kiegészítés területén. Ez azonban nem indokol minden, ez idő szerint javasolt alkalmazási célt (a menopauzát kísérő pszichikai és fizikai panaszok, rosszindulatú daganatos megbetegedések, osteoporó-

⁵ A mai szakszerűtlen és ellenőrizetlen piaci forgalmazásra jellemző, hogy újabban fitoösztrogéneket is szerepeltetnek és reklámoznak olyan termékekben, amelyeket a férfiaknak ajánlanak potenciafokozóként a hazai média csatornáin.

zis). Ezek a kórképek kifejezetten orvos közreműködését igénylik. Márpedig az étrend-kiegészítők alkalmazásának ez nem feltétele.

Kitekintés

Az ösztrogénhatású növények az ember számára jelenthetnek táplálékot, külsőnként alakító kozmetikumot (szépségápolószert), és befolyásolhatnak többféle, az egészséggel kapcsolatos fiziológiai folyamatot. A bennük található ösztrogénhatású anyagok a hormonfunkciókat betöltő D-vitamin kivételével az egyetlen olyan növényi anyagcsoport, amelynek tagjai, a természetes hormonoktól alapvetően eltérő kémiai felépítésük ellenére azok működési mechanizmusát jelentős mértékben imitálni képesek. Széleskörű jelenlétük sok táplálékul szolgáló növényben, növényi eredetű termékekben hangsúlyozza dietetikai jelentőségüket. A valós értékről alkotott felfogásunk az emberi egészség védelmében, a betegségekkel szembeni küzdelemben ma még szintén gyorsan változik. Ebben a képben a következő tényezőknek minden bizonnyal szerepe lesz:

1. A gyógynövényekkel, növényi szerekekkel kapcsolatos gyakori jogos kritika tárgyát képezi a hatás(ok) és a hatásért felelős anyagok (hatóanyagok) bizonytalansága, nehezen és hiányosan jellemezhető volta. A ösztrogénhatású növények és hatóanyagaik ebben a tekintetben (sok alkaloid- és kardenolid-tartalmú gyógynövényhez hasonlóan) kellemes kivételt képeznek. A rendelkezésre álló biológiai/farmakológiai eszközökkel ezeknél a növényeknél az ösztrogénhatású hatóanyagok jellemzése, előállítása mára rutinfeladattá vált. Ez a tény egyben cáfolja azt, hogy szoros hatás-hatóanyag hozzárendelés és hatás-relevancia csak az ún. erős hatású gyógynövényeknél dokumentálható.
2. Az eddigi sok száz ösztrogénhatásúnak bizonyult növény fitokémiai feldolgozása a hatásos anyagok százaikat eredményezte. Megállapítható, hogy a fitoösztrogénként leírt vegyületek többsége az egyszerűbb felépítésű természetes anyagok közé tartozik; viszonylag stabilak; mennyiségi viszonyaik a szokásos analitikai módszerekkel és biológiai értékméréssel is követhetők. További előny az, hogy ezeknek az anyagoknak a túlnyomó többsége szintetikus úton is gazdaságosan előállítható. Ilyen esetekben (pl. genisztein, daidzein, egyes prenilflavonoidok) lehetőség kínálkozik a tiszta hatásos anyag vizsgálatára, és kielégítő eredmények esetén készítménnyé fejlesztésére. Amennyiben ez az út nem racionális, úgy a fenti előnyök birtokában jól jellemzett, a hatóanyagok keverékét tartalmazó növényi koncentrátumok állíthatók elő készítmények céljára. Az elmúlt évtizedekben a gyártó cégek kevés kivétellel ezt az utat választották (szója, kudzu, vöröshere, lenmag, vörös szőlőhéj, közsőséges rebarbara).
3. Bár a dokumentáltan ösztrogénhatású növényfajok száma több száz, a gyógyászati szempontból jelentősök többségének egyébként gazdasági jelentősége is van (takarmánynövény, élelmiszeripari nyersanyag, zöldség-gyümölcs-szemtermés). Az ösztrogénhatás külön értékes, járulékos előnyként/haszonként jelentkezik ezeknél a növényeknél. Megnövelheti a nyersanyagigényt (termesztés, begyűjtés), módosíthatja a feldolgozási technológiát és növelheti a gazdaságosságot. A fitoösztrogénkoncentrátumok a legtöbb ilyen nyersanyag feldolgozásakor mellék- (hulladék), vagy kiegészítő termékként jelennek meg a technológiai folyamatban.
4. A negatívumok között említhető az, hogy a több száz leírt hatásos anyag között ez ideig nincs egy sem, amelynek specifikus aktivitása megközelítené a természetes ösztrogénhormonokét és a terápiában alkalmazott szteroid- és stilbényszerkezetű ösztrogénekét. Azonban nem zárható ki, hogy a jövőben sikerül a jelenlegiekhez képest magasabb aktivitású és/vagy szelektívebb hatásmechanizmusú növényi anyagokat előállítani ma még nem tanulmányozott növényekből, vagy az ismert szerkezeti típusok szintetikus úton való optimalizálásával. A fitoösztrogének iránti ipari, orvosi és fogyasztói érdeklődést eredetileg az ösztrogén hormonpótlással kapcsolatos növekvő fenntartások indították el. Bár az elmúlt években számos receptor-, szerv- és szövetspecifikus szintetikus vegyület megjelent, a szelektív ösztrogénhatású vegyületek iránti igény továbbra is fennáll.
5. A fitoösztrogének farmakológiájával és az alkalmazás lehetőségeivel foglalkozó tetemes irodalom jelzi, hogy a javaslatok már ma is messze túlmennek ezen növények és hatóanyagok ösztrogén tulajdonságából adódó korai alkalmazásokon (menopauza tüneteinek enyhítése, csonttritkulás gátlása). Bebizonyosodott, hogy az egyes fitoösztrogéntípusok hatásmechanizmusában, és más, nem ösztrogén jellegű tulajdonságaiban jelentős különbségek vannak. Ezek egyrészt korlátozzák alkalmazhatóságukat az eredeti területeken, ugyanakkor teljesen eltérő alkalmazások lehetőségét nyitják meg. Hangsúlyoznunk kell, hogy hatóanyagként fitoösztrogént tartalmazó törzskönyvezett gyógyszert ez ideig nem engedélyeztek Európában. Ma elsősorban a kardiovaszkuláris alkalmazási lehetőségek állnak az érdeklődés előterében. A legtöbb fitoösztrogén hatású anyag antioxidáns, szabad gyökfogó tulajdonsággal is rendelkezik. Ezt a sajátosságukat szintén többféle alkalmazás alapjának tekintik a gyártók, és erre alapozott alkalmazások elfogadását is kérelmezik. Ezt tanúsítják az európai cégek által az Európai Élelmiszerbiztonsági Hivatalhoz jóváhagyásra benyújtott, az étrend-kiegészítőkre vonatkozó alkalmazási kérelmek [18].
6. A vázolt tendenciákat látva a fitoösztrogének jelentősége minden bizonnyal tovább növekszik a közeli jövőben.

vőben. Várhatóan sokkal pontosabb ismeretekkel fogunk rendelkezni a sokat emlegetett „egészséges, kiegyensúlyozott táplálkozás”-ban játszott szerepükéről. Talán bebizonyosodhat, hogy a Martin és társai által 2007-ben újrafogalmazott közmondásnak „...an apple a day keeps the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay” ilyen és hasonló polifenolok valós alapot kölcsönöznek [19]. Ezeknek az anyagoknak a könnyű hozzáférhetősége, biztonságos alkalmazhatósága segítheti elfogadásukat az orvoslás eszközei között is. Az azonban egyáltalán nem biztos, hogy terápiás alkalmazásuk fő területei azonosak lesznek a maiakkal, és azok között a jövőben is fontos szerep jut az ösztrogén tulajdonságnak.

IRODALOM

1. Szendrei, K., Csupor, D.: Gyógyszerészet 53, 23-30 (2009). – 2. Szendrei, K., Csupor D.: Gyógyszerészet 51, 557-559, 562-567 (2007). – 3. Szendrei, K., Csupor, D.: Gyógyszerészet 53, 87-92 (2009). – 4. Kitaoka, M. et al.: Planta Medica 64, 511-515 (1998). – 5. Milligan, S. R. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metabol. 83, 2249-2252 (1999). – 6. Mizobuchi, S., Sato, Y.: Agric. Biol. Chem. 48, 2771-2775 (1984). – 7. Wang, S. et al.: Planta Medica 68, 1029-1033 (2008). – 8. Innocenti, G. et al.: Phytomedicine 14, 142-157 (2007). – 9. Jarry, H. et al.: Planta Medica 69, 945-947 (2003). – 10. da Silva, R.R.: Fitoterapia 71, 663-667 (2000). – 11. World Health Organization: WHO monographs on selected medicinal plants. Vols. 1-4. WHO, Geneva 1999-2009. – 12. Saxena, V.K., Badaria, B.K.: J. Nat. Prod. 53, 62-65 (1990). – 13. Sook, P.Y. et al.: Planta Medica 71, 114-117 (2005). – 14. Ketcha Wanda, G.J.M. et al.: Phytomedicine 13, 139-145 (2006). – 15. Barron, D., Ibrahim, R.K.: Phytochemistry 43, 921-982 (1996). – 16. Stevens, J.F., Page, J.E.: Phytochemistry 65, 1317-1330 (2004). – 17. Koch, W., Heim, G.: Münch. Med. Wochenschr. 95, 845 (1954). Ref.: Chadwick, L.R.: Phytomedicine 13, 119-131 (2006). – 18. <http://www.efsa.europa.eu/en/ndaclaims/ndaclaims13.htm> – 19. Martin, J.H.J. et al.: Phytochemistry 68, 266-274 (2007).

Szendrei K. and Csupor D.: **The position of herbal medicinal products in today's therapy. Phytoestrogens - An evolving field of medicinal plant research and application.**

The new interest for safe alternatives in the treatment of peri- and post-menopausal symptoms provides a continued stimulus for worldwide search for new natural products imitating the estrogene hormones. Systematic database searches indicate a continuously growing trend both in the discovery of new active plant species as well as in the extraction and characterization of the active chemical entities therefrom. Typical discovery strategies include: screening for plants relative to already known active species, investigation of plants with traditional uses (food, medicinal) from which useful/new phytoestrogens may be anticipated (bioassay-guided isolation), semi-synthetic modifications of the chemical principles found. A few typical examples of new active plants and new phytoestrogens (consumed as food or used as herbal medicines) are presented, demonstrating that many more plants and phytochemicals may be involved in this very particular (hormonal) relationship between plants, and the human body than originally anticipated/suspected. The paper also discusses the intriguing history of estrogenic prenylflavonoids in hops (and in beer).

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

Előzetes tájékoztató a tavaszi farmakobotanikai kirándulásról (2010. május)

Terveink szerint és az MGYT Elnökségének jóváhagyásával autóbuzsos túrára kerül sor folyó év május 29-én (szombaton). Előreláthatóan egy Bakony hegységi (Zirc – Fenyőfő – Bakonybél) útvonalat járnánk be és ismerkednénk a táj botanikai és kulturális értékeivel. A következő számban (a májusi Gyógyszerészetben) adunk részletes tájékoztatást a jelentkezésről, az autóbusz indulásáról és érkezéséről, ill. a vonattal vagy személygépkocsival utazókkal való találkozásról.

A kellemes és hasznos kirándulás reményében várjuk a kollégákat!

Dános Béla és László-Bencsik Ábel