

## ROSTLINNÉ METABOLITY JAKO NOOTROPIKA A KOGNITIVA

ČERVENKA F., JAHODÁŘ L.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

### SOUHRN

#### Rostlinné metabolity jako nootropika a kognitiva

Alzheimerovou nemocí a dalšími typy demencí trpí v současné době již několik milionů lidí. Etiologie těchto poruch není přesně známa. Dochází při nich k disbalanci neurotransmiterů, nedostatku acetylcholinu v mozku a patologickým změnám v mozkové tkáni. Na vzniku se podílí např. organická či toxická poškození mozku, volné radikály apod. Běžně se při léčbě užívají některá chemická léčiva patřící do skupiny nootropik, kognitiv a neuroprotektiv. Některá z používaných léčiv mají časté vedlejší a nežádoucí účinky. V poslední době se začínají při léčbě prosazovat některé přírodní látky (galanthamin, huperzin A, vinpocetin) a standardizované rostlinné extrakty (*Ginkgo biloba* L., *Centella asiatica* L.) Urban, *Bacopa monniera* L., *Evolvulus alsinoides* L.). Používání těchto rostlinných přípravků přináší méně nežádoucích účinků při zachování dostatečné léčby, nebo slouží jako podpůrný prostředek léčby klasické.

**K l í č o v á s l o v a:** rostlinné metabolity – kognitiva – nootropika – neuroprotektiva – volné radikály

**Čes. slov. Farm., 2006; 55, 219–229**

### SUMMARY

#### Plant Metabolites as Nootropics and Cognitives

Nowadays several millions of people suffer from Alzheimer's disease and other types of dementia. Etiology of these diseases is not known very well. There occur different levels of neurotransmitters, the level of acetylcholine in the brain is decreased and pathological changes affect the brain tissue. Organic and toxic damage of the brain, free radicals, and other changes participate in the development of these diseases. Drugs as nootropics, cognitives, and neuroprotectives are commonly used to treat these diseases. Some of these drugs have often side and undesirable effects. In recent years some natural substances (galanthamine, huperzine A, vinpocetine), and standardized plant extracts (*Ginkgo biloba* L., *Centella asiatica* L.) Urban, *Bacopa monniera* L., *Evolvulus alsinoides* L.) are often used. These plant preparations produce fewer undesirable effects and the same effectiveness as the classic therapy, or these preparations are used as a supplement to the classic therapy.

**K e y w o r d s:** plant metabolites – cognitives – nootropics – neuroprotectives – free radicals

**Čes. slov. Farm., 2006; 55, 219–229**

*Má*

Zdraví současné populace je silně poznamenáno rozvojem tzv. civilizačních chorob. Tento stav je spojován s životním stylem obyvatel a zhoršováním kvality životního prostředí v obecné míře po celé planetě, zvláště však v průmyslově vyspělých zemích. Mezi tyto choroby patří také poruchy kognitivních funkcí mozku, které jsou doprovázeny poruchami paměti, učení, poznávání, orientace, pozornosti apod. Tyto poruchy jsou spojeny s řadou organických či toxických onemocnění a poranění mozku, dále s Alzheimerovou nemocí (AN), různými typy demencí, psychotickými

stavy, hypoxií, ischemií mozku, intoxikací alkoholem, metabolickým stresem, tvorbou apolipoproteinu, deficitem neurotransmiterů, intoxikací hliníkem apod.

Jednou z nejzávažnějších demencí je AN. První případ výskytu AN byl popsán v roce 1907 německým psychiatrem A. Alzheimerem jako jeden z kuriózních případů. Od té doby výskyt onemocnění roste a například v Americe toto onemocnění přesáhlo již 4 miliony nemocných. Postihuje převážně lidi nad 65 let a četnost výskytu se každým rokem v důsledku stárnutí populace zvyšuje. Nemoc je provázena degenerativními změnami

v mozkové tkáni a tvorbou patologických bílkovin. Je snížena aktivita mozkové acetylcholintransferasy, což vede k nedostatečné tvorbě acetylcholinu (ACH). V důsledku těchto změn dochází k poruše kognitivních funkcí a k degeneraci cholinergních neuronů. Léčba spočívá v ovlivnění cholinergního systému v mozku. V praxi dosáhlo největšího uplatnění použití inhibitorů acetylcholinesterasy (ACHE) a nekompetitivních inhibitorů receptorů N-methyl-D-aspartátu (NMDA) excitačních aminokyselin (memantin) <sup>1-3)</sup>.

Léčiva ovlivňující kognitivní funkce působí fyziologickými cestami, účinek nastává až po delší době a jejich užívání nevede k návyku. Léčiva lze rozdělit do tří skupin – nootropika, kognitiva, neuroprotektiva. Hranice skupin se částečně překrývají a jeden přípravek lze často zařadit do více skupin. Je to dáno podobným mechanismem účinku jednotlivých léčiv, popřípadě má léčivo více mechanismů účinků. Ačkoliv se objevují názory a argumenty, že účinek těchto přípravků je snadno zpochybnitelný a jejich užívání nevede k přesvědčivým výsledkům, bylo v celé řadě kontrolovaných studií prokázáno pozitivní působení těchto přípravků na zlepšení mozkových funkcí <sup>4, 5)</sup>.

### **Nootropika**

Jedná se o skupinu látek, které zlepšují narušené metabolické funkce mozku např. obnovou oxidačně – redukčních funkcí a glukosového metabolismu. Používají se při léčbě následků poškození mozku, traumatech, cévních mozkových příhodách, akutních intoxikacích apod. Tyto stavy se projevují dezorientací, zmateností a poruchami koncentrace na určitou činnost. Účinnost při chronických projevech (demence) však není dostatečně ověřena. Léčiva se podávají během léčby a dále pak 2–3 týdny po odeznění sledovaných poruch. Obecně lze říci, že nootropika působí aktivaci energetického metabolismu nervových buněk a chrání buněčné membrány. Významnou úlohu v mechanismu vzniku poruch hraje také ovlivnění GABA receptorů. Radíme sem piracetam, pyritinol, meklofenoxát, klomethiazol, leviracetam a další. Nově se sem také řadí inhibitory NMDA receptorů – memantin <sup>1, 3, 4, 6, 7)</sup>.

**Piracetam** má ze základních nootropik nejlépe prokázanou účinnost, která byla hodnocena v řadě studiích. V mnoha testech zlepšoval u laboratorních zvířat paměťové funkce. Aktivuje fosfolipasu A<sub>2</sub> a normalizuje obrat fosfolipidů u potkanů po anoxii mozku. Příznivě ovlivňuje zásobení hypoxických oblastí mozku glukosou. Zlepšuje dopaminergní přenos v CNS. Tento účinek je mezi nootropiky ojedinělý. Piracetam není toxický.

**Pyritinol** má pozitivní vliv na metabolismus proteinů a fosfolipidů. Zlepšuje paměť, učení a má příznivý vliv na vyvíjející se mozek. Pyritinol působí zvýšení syntézy proteinů a fosfolipidů a chrání membrány neuronů. Stejně jako piracetam neovlivňuje vigilitu. Působí také jako zametač volných radikálů.

**Meklofenoxát** působí jako zametač hydroxylového radikálu a chrání mozkovou tkáň při nedostatku kys-

líku. Prodlužuje délku života laboratorních zvířat vystavených těžké mozkové hypoxii. Zvyšuje průtok krve mozkem a zlepšuje energetický metabolismus mozku zvýšením aktivního transportu glukosy.

**Leviracetam** patří mezi nejnovější léčiva ze skupiny racetamů. Jedná se o ethylderivát piracetamu. Zlepšuje využití glukosy a kyslíku tím, že zastupuje kyselinu glutamovou v Krebsově cyklu.

**Memantin** patří mezi inhibitory NMDA receptorů. Ovlivňuje Ca<sup>2+</sup> receptory nezbytné pro správnou funkci paměti. Opakovaná stimulace těchto receptorů působí následně vyšší postsynaptické potenciály. Látka se s úspěchem kombinuje s inhibitory ACHE.

### **Kognitiva**

Jedná se o látky, které zlepšují funkci centrálního cholinergního systému. Patří sem centrálně působící inhibitory ACHE, agonisté ACH receptorů a prekurzory ACH. Společným znakem těchto léčiv je, že zvyšují koncentraci ACH v místech nervových synapsí v mozku. Léčiva patřící do této skupiny se významně uplatňují při léčbě AN <sup>1, 4, 6)</sup>.

**Z prekurzorů ACH** se perspektivní ukázalo podávání cholinu. Jeho nevýhodou je, že pot léčeného nepříjemně páchne rybinou. Z těchto důvodů se podávají prekurzory cholinu, a to buď lecitin, nebo fosfatidylcholin. Tyto látky se musí podávat po dobu až 6 měsíců v dávkách 25–50 g denně. Lecitin se také objevuje jako součást různých potravních doplňků.

**Inhibitory ACHE** zvyšují biologickou dostupnost ACH inhibicí jeho odbourávání v místě nervových spojů. Patří sem takrin, selegilin, námellové alkaloidy, nicergolin a další.

Takrin blokuje draslíkové iontové kanály, což vede ke zvýšenému výdeji ACH. U této látky byla prokázána vysoká hepatotoxicita.

**Selegilin** je inhibitor aminooxidasu typu B. Používá se také při léčbě Parkinsonovy choroby a depresí. Selegilin chrání nervové buňky před účinkem volných radikálů.

**Námellové alkaloidy** se užívají v prevenci a léčbě neuropsychických změn ve stáří již řadu desetiletí. Upravují porušenou rovnováhu mezi monoaminergními neurotransmiterovými systémy. Zlepšují využití glukosy a syntézu proteinů. Z námellových alkaloidů se nejčastěji užívá dihydroergotoxin. Zlepšuje kognitivní funkce, náladu, zmiřuje závratě a točení hlavy. K prokazatelnému zlepšení dochází až po 6 týdnech léčby. Působí zažívací obtíže a hypotenzi.

**Nicergolin** je syntetický derivát námellových alkaloidů. Má významnější  $\alpha$ -adrenolytickou aktivitu a jeho výhodou je antiagregační účinek. Působí zvýšení syntézy proteinů a RNA. Příznivý účinek nicergolinu u demencí byl prokázán dvojitě slepým srovnáním s placebem.

### **Neuroprotektiva**

Jedná se o látky, které různými mechanismy chrání nervové buňky a jejich fyziologické funkce před

poškozením. Řadíme sem zametače volných radikálů („scavengery“), blokátory ionotropních receptorů excitálních aminokyselin, blokátory napětově řízených kalciových kanálů, protizánětlivá léčiva, látky působící jako nervové růstové hormony nebo jejich prekurzory apod. Volné radikály představují díky své vysoké reaktivitě významné nebezpečí poškození buněk. Jsou to látky, které vznikají během buněčného metabolismu v procesu oxidace a redukce a jejich výskyt v buňce je přísně kontrolován. Účastní se řady důležitých reakcí a jejich přítomnost je v regulovatelné míře pro tělo potřebná. Na jejich odbourávání se podílí enzym superoxid dismutasa, peroxidasa a katalasa a látky jako glutathion, kyselina askorbová, taurin, tokoferol, karotenoidy a další. Stárnutím organismu se aktivita těchto kontrolních mechanismů snižuje a volné radikály se pak účastní řady patologických procesů včetně cerebrovaskulárních poruch vedoucích k poruchám kognitivních funkcí. Používání přípravků s antioxidačním působením pomáhá snížit riziko nadbytku volných radikálů a zamezit jejich patologickému působení<sup>6)</sup>.

U řady látek, které se používají v terapii poruch kognitivních funkcí, se během léčby vyskytují nežádoucí účinky. Ty mohou vést ke snížení účinnosti léčby, neboť ji pacient odmítá a snižuje se compliance. Z těchto důvodů je nutné snižovat dávky léčiva často pod terapeuticky účinné koncentrace a v ojedinělých případech to vede i k vysazení léčby. Snahou farmaceutického průmyslu je vyvíjet stále novější a bezpečnější léčiva, která by měla méně nežádoucích účinků a byla pro pacienta přínosná. V posledních letech zrak vědců a výrobců léčiv směřují na využití přírodních látek rostlinného původu a jejich formulaci do definovaných léčivých přípravků. Řada poznatků o používání těchto přírodních preparátů pochází z publikovaných etnofarmakologických údajů tradiční asijské medicíny (čínské, indické, japonské), kde je patrný pozitivní efekt těchto přípravků na kognitivní funkce. Velké množství kontrolovaných klinických studií dokazuje pozitivní působení těchto přípravků na zlepšení kognitivních funkcí s minimem vedlejších a nežádoucích účinků. Působení přírodních přípravků je komplexní, jednotlivé látky působí různými mechanismy a někdy lze jen stěží zařadit jednotlivé přípravky do skupiny kognitiv, nootropik nebo neuroprotektiv. Velkému zájmu se v posledních letech těší galanthamin, vinpocetin, huperzin A, *Ginkgo biloba* L., *Centella asiatica* L., Urban, *Bacopa monniera* L., *Evolvulus alsinoides* L. a další. Tyto rostliny či jejich obsahové látky jsou součástí řady léčivých přípravků, potravních doplňků a předmětem zájmu řady vědeckých kolektivů. Jejich používání zlepšuje možnosti léčby neurodegenerativních onemocnění<sup>8)</sup>.

### Rostlinné metabolity

#### *Galanthamin*

Jedná se o alkaloid izolovaný z rostlin z čeledi *Amaryllidaceae* (amarylkovité), který vykazuje výz-

namné inhibiční působení na ACHE. Jeho účinnost byla ověřena řadou kontrolovaných klinických studií. V současné době se používá v terapii jako součást přípravku Reminyl. Poprvé byl izolován ze sněženky (*Galanthus nivalis* L.), ale jeho velký obsah je také v bledulích letních (*Leucojum aestivum* L.) a narcisech (*Narcissus pseudonarcissus* L.).

Patří mezi terciární alkaloidy fenanthrenové řady. Působí jako kompetitivní inhibitor ACHE. Snadno proniká hematoencefalickou bariérou do mozku, ovlivňuje nikotinové receptory a působí uvolňování dalších mediátorů. Bylo také potvrzeno příznivé působení na omezení tvorby amyloidních plaků. Jeho podávání je vhodné u pacientů s mírnou až střední formou demence<sup>9)</sup>.

Galanthamin patří do 3. generace inhibitorů ACHE, bylo u něj prokázáno zlepšení učení u pacientů trpících AN. V pokusu bylo hodnoceno působení galanthaminu (10–200  $\mu\text{M}$ ) na neurony CA1 z hipokampu mladých a dospělých králíků. U koncentrace 20  $\mu\text{M}$  bylo zjištěno signifikantní zvýšení excitace postsynaptických neuronů. Na účinku galanthaminu se podílí jak působení na ACHE, tak působení na nikotinové receptory<sup>10)</sup>.

U myši zlepšil galanthamin poškození a léze mozku v oblasti septa vyvolané N-methyl-D-aspartátem (30 nmol/l). Myším byl podáván galanthamin (1 až 3 mg/kg) a bylo sledováno zvýšení snížené hladiny ACH a zlepšení poškozených kognitivních funkcí<sup>11)</sup>.

V kultuře myších neuronů bylo hodnoceno působení galanthaminu na ovlivnění toxicity  $\beta$ -amyloidu. Galanthamin spolu s nikotinem chránily neurony před působením  $\beta$ -amyloidu pomocí  $\alpha$ -7 nikotinového receptoru. Neuroprotektce byla podle zjištěných výsledků způsobena ovlivněním  $\alpha$ -7 receptorů a indukovaním fosforylace kinas. Protektivní efekt byl závislý na koncentraci. Podobných výsledků bylo dosaženo při testech s lidskými neuroblastomovými buňkami SH-SY5Y a hovězími chromafinnými buňkami<sup>12, 13)</sup>.

Galanthamin byl porovnáván s memantinem, který se používá na léčbu vážné formy AN. Test byl prováděn na myším mozku, v oblasti hipokampu. Tato oblast byla vystavena hypoxii, deficitu glukosy a následně re-oxygenaci. Poškození mozku bylo hodnoceno monitorováním laktát dehydrogenasy. Galanthamin (5  $\mu\text{M}$ ) působil 50% inhibiči, zatímco u memantinu (10  $\mu\text{M}$ ) byla pozorována pouze 40% inhibice. Galanthamin má širší neuroprotektivní působení než memantin<sup>14)</sup>.

V kontrolované studii byla účinnost galanthaminu hodnocena na 459 pacientech trpících AN a vaskulární demencí. Byla hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku při denním podávání 24 mg galanthaminu po dobu 6 měsíců. Během testu bylo sledováno ovlivnění kognitivních funkcí standardními metodami, správnost mozkových funkcí a ovlivnění chování. Přípravek byl dobře snášen. Léčba galanthaminem oproti placebo přinesla pacientovi lepší benefit a jeho použití v terapii je vhodné. K podobným výsledkům dospěly i další studie provedené s jiným souborem pacientů<sup>15–17)</sup>.

Studie provedená v USA prokázala snížení nákladů na zdravotní péči pacientů se střední formou AN při léčbě galanthaminem. Náklady lze snížit až o 8 % u pacientů léčených v domácím prostředí a až o 14 % u pacientů s těžší formou léčených ústavně<sup>18)</sup>.

V pokusech na zvířatech bylo zjištěno zlepšení paměťových funkcí u myši s lézemi nervus basalis a skopolaminem navozeným deficitem učení. U 40 starších králíků došlo ke zlepšení reflexů a schopnosti vstřebávat nové podněty při podávání galanthaminu (3 mg/kg). U potkanů bylo zjištěno zlepšení orientačních schopností narušených podáváním alkoholu<sup>19–21)</sup>.

### Huperzin A

Huperzin byl izolován z čínské plavuně *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murr.) Trevisan (vranec pilovitý). V Číně je huperzin oficiálně registrován jako přípravek na léčbu AN, v Americe je naopak zkoušen jako antidotum proti bojovým látkám. Řada západních lékařů je k jeho účinkům při léčbě AN zatím skeptická, ale stále více studií potvrzuje jeho pozitivní působení.

Jedná se o seskviterpenický alkaloid a v rostlině je obsažen v 0,011 %. *H. serrata* dále obsahuje triterpenoidy a další alkaloidy, jako je lykodolin, lykoklavin a serratinin. Huperzin působí jako silný centrální reverzibilní inhibitor ACHE. Chrání neurony před toxickým působením organofosfátů a glutamátu. Jedná se o opticky aktivní látku, která je účinná pouze ve své levotočivé formě. Je účinný při léčbě AN, senilní demenci a poruchách paměti. Snadno proniká přes hematoencefalickou bariéru a zvyšuje koncentraci ACH v mozku. Ve vazbě na ACHE je více specifický než a vazba má delší trvání v porovnání s takrinem a donepezilem. Také u něj bylo pozorováno menší množství výskytu nežádoucích účinků, než je běžné u inhibitorů ACHE. Aktivita huperzinu na ACHE je vyšší než u galanthaminu a fysostigminu. Syntetický huperzin je až 3x méně aktivní než přírodní (–) forma<sup>2, 22a, 23, 24)</sup>.

Huperzin (0,01–0,1 mg/kg) výrazně zlepšil mnemotechnickou aktivitu a paměťové funkce u opic, kterým byl podáván skopolamin (0,03 mg/kg) za účelem snížení mozkové výkonnosti<sup>25)</sup>.

Antioxidační aktivita enzymů a hladina peroxidace lipidů v přítomnosti huperzinu a takrinu byla hodnocena na myších a na buněčné linii neuronů. Přítomnost huperzinu a takrinu (0,1–10 μM) zvýšila procento přežívání buněk vystavených přítomnosti β-amyloidu. Zvýšila se aktivita katalasy a glutathion peroxidasy<sup>26)</sup>.

Výsledky měření prokázaly dlouhodobou inhibici ACHE huperzinem (360 minut) a zvýšení koncentrace ACH až o 40 % za 60 minut. Nejvíce byla koncentrace zvýšena v oblasti frontální a parietální kůry (o 105–125 %). V dalších částech mozku bylo zjištěno zvýšení o 22–65 %<sup>27)</sup>.

Denní podávání huperzinu myším zlepšuje schopnost učení již 28. den po vyvolané ischemii, které koreluje s 33–40% inhibicí ACHE v kůře a v hipokampu. Redukuje peroxidaci lipidů a upravuje hladinu laktátu a glukosy na běžné hodnoty. Působení je dáno

nejen ovlivněním ACHE systému, ale také ovlivněním energetického metabolismu a množství volných radikálů<sup>28)</sup>.

V randomizované studii bylo 50 pacientům trpícím AN podáváno 0,2 mg huperzinu. Placebo bylo podáváno 53 pacientům a pokus trval 8 týdnů. Byly sledovány kognitivní funkce a provedeny série měření. Zlepšení kognitivních funkcí a paměti bylo pozorováno u 58 % pacientů oproti skupině s placebem<sup>29)</sup>.

Bylo také zjištěno, že huperzin působí stimulaci syntézy nervového růstového faktoru a jeho receptorů v kulturách myších astrocytů<sup>30)</sup>.

Huperzin byl porovnáván s účinností donepezilu a rivastigminu. Test byl prováděn měřením ACHE aktivity v mozku myši. Huperzinu bylo podáno 0,25–0,75 μM/kg, donepezilu 2–6 μM/kg a rivastigminu 0,75–1,5 μM/kg. Nejdéle trvající účinek inhibice ACHE byl pozorován u huperzinu. Stejně tak byla po přepočtu na jednotnou koncentraci zjištěna u huperzinu nejsilnější inhibiční aktivita<sup>31)</sup>.

Na primární linii myších mozkových buněk byl proveden test na ovlivnění apoptózy. Buňky byly na 2 hodiny vystaveny přítomnosti huperzinu (0,1 až 100 μM). Pak byly vystaveny na 24 hodin přítomnosti staurosporinu (0,5 μM). Oproti kontrolní skupině bylo pozorováno vyšší přežívání buněk. Huperzin v koncentraci nad 1 μM redukoval fragmentaci DNA vyvolanou staurosporinem a snižoval koncentraci pro-apoptického genu bax. Také antagonizoval snížení imunoreaktivního proenzymu kaspasy 3<sup>32)</sup>.

Na linii lidských neuroblastomových buněk bylo hodnoceno působení oxidu dusnatého (NO) na jejich růst. NO inhibuje růst buněk a působí apoptózu. Jako donor NO byl použit nitroprusid sodný. V přítomnosti NO rostla v závislosti na koncentraci a čase inhibice růstu buněk a zvyšovala se apoptóza. Ginkgolid A, B a huperzin blokovaly inhibici růstu buněk, apoptózu vyvolanou NO a snižovaly jeho neurotoxické působení<sup>33)</sup>.

Huperzin byl porovnáván s dalšími inhibitory ACHE – takrinem, donepezilem, rivastigminem a fysostigminem. Hodnocení bylo prováděno na izoformách G1 a G4 ACHE v mozkové kůře, hipokampu a ve striatu myši. Bylo zjištěno, že huperzin inhibuje nejvíce tetramerní G4 formu, zatímco takrin a rivastigmin inhibují monomerní G1 formu. Donepezil působil na G1 formu pouze ve striatu a hipokampu. Z testu vyplývá, že pro léčbu je důležitá inhibice obou forem ACHE<sup>34)</sup>.

Huperzin prokázal pozitivní působení při poruchách spojených s hypoxií mozku. Myším byla podvázána na 1 hodinu arteria karotida a snížen tak přívod kyslíku do mozku. Po 5 týdnech bylo pozorováno snížení orientace a prodloužení času potřebného na průchod bludištěm. Byly pozorovány změny ve striatu, hipokampu a mozkové kůře. Při denním podávání huperzinu (0,1 mg/kg) po dobu 5 týdnů bylo pozorováno signifikantní zlepšení neurodegenerativních změn<sup>35)</sup>.

U opic, kterým byl podáván yohimbin (0,01 mg/kg)



a reserpin (0,1 mg/kg), bylo pozorováno snížení kognitivních funkcí a zhoršení paměti. Podáváním huperzinu (0,01 mg/kg) došlo k nápravě tohoto poškození a ke zlepšení motorické paměti opic<sup>36)</sup>.

Na myším feochromocytomu bylo zjištěno, že huperzin (0,1–10  $\mu\text{M}$ ) zvyšuje přežívání buněk vystavených  $\text{H}_2\text{O}_2$  (200  $\mu\text{M}$ ) a snižuje negativní působení oxidačních látek. Má protektivní působení proti volným radikálům a je vhodný na léčbu AN<sup>37)</sup>.

Nejúčinnější je (–) forma huperzinu, její  $K_i$  je 8 nM. (+) forma inhibuje ACHE 38x slaběji, její  $K_i$  je 300 nM. Racemická forma huperzinu je oproti čisté (–) formě jen o polovinu méně účinná<sup>38)</sup>.

### Vinpocetin

Jedná se o látku vyskytující se v břečťanu (*Hedera helix* L.) a barvínku (*Vinca minor* L.). Získává se také jako polosyntetický derivát z apovinkaminu.

Vinpocetin je používán ke zlepšení paměti, zlepšení průtoku krve mozkem, zlepšení využití glukosy a kyslíku mozkovou tkání. Je vhodný při léčbě neurodegenerativních onemocnění vaskulárního typu, AN a dalších typech demencí a cerebrovaskulárních onemocnění.

Má řadu farmakologických efektů, ale mechanismus působení je neznámý. Předpokládá se, že zvyšuje průtok krve mozkem bez ovlivnění periferní cirkulace. Stimuluje metabolismus mozku a zvyšuje spotřebu kyslíku a glukosy. Nootropní působení je také připisováno přímému, popřípadě nepřímému ovlivnění ACHE systému. Bylo také zjištěno antiagregační působení<sup>22b)</sup>.

Účinnost vinpocetinu byla hodnocena čtrnáctidenní dvojité slepou studií na pacientech trpících chronickou mozkovou ischemií. Počítačovou tomografií bylo sledováno ovlivnění rychlosti metabolismu glukosy a krevního zásobení. Před i po provedení pokusu byly sledovány také další parametry a vitální funkce. Výsledky prokazují, že čtrnáctidenní podávání zvýšilo metabolismus mozkové tkáně a utilizaci glukosy. Nejvíce byla tato změna pozorována v talamu, až 36 %<sup>39)</sup>.

Vinpocetin zvyšuje krevní cirkulaci v mozku a snižuje ubývání neuronů. U starších lidí s problémy mozkové krevní cirkulace působí významně zlepšení problémů v porovnání s placebem<sup>40)</sup>.

Bylo také zjištěno, že piracetam a vinpocetin jsou schopny chránit buňky astrocytů proti hypoxickému poškození. Test byl proveden na linii myších astrocytů. Z výsledků bylo zjištěno, že piracetam (1 mM) a vinpocetin (0,1  $\mu\text{M}$ ) významně snižují množství zničených buněk. Toto pozitivní působení bylo způsobeno zvýšením mitochondriálních funkcí a inhibicí kaspasy 3<sup>41)</sup>.

*In vitro* studie prokázaly, že pravděpodobný účinek působení vinpocetinu je spojen s inhibicí napěťově řízených sodných kanálů<sup>42)</sup>.

Vinpocetin působí také na receptory excitačních aminokyselin. Redukuje uvolňování dopaminu a ACH vyvolávané působením glutamátu<sup>43)</sup>.

U vinpocetinu bylo hodnoceno, zda má schopnost ovlivňovat noradrenergní neurony. V testu bylo pozorováno významné, na dávce závislé zvýšení aktivity noradrenergní dráhy. Ovlivnění tohoto systému může hrát významnou roli při léčbě poruch kognitivních funkcí<sup>44)</sup>.

Účinek vinpocetinu byl hodnocen na skupině 35 pacientů ve věku 47–79 let. Z této skupiny 20 pacientů trpělo vaskulární demencí a 15 pacientů různými typy demence včetně Alzheimerovy choroby. Všichni byli léčeni vinpocetinem (5–10 mg) 3x denně. Pacienti byli průběžně vyšetřováni každý 4. týden po dobu 8 měsíců. Lepší odezva na léčbu byla zjištěna u pacientů s vaskulárním typem demence. Vinpocetin zde prokázal vliv na zlepšení neurodegenerativních poruch<sup>45)</sup>.

### Ginkgo biloba L. – jinan dvoulaločný

*Ginkgo biloba* L. patří do čeledi *Ginkgoaceae* (jinanovitě). Je používán jako podpůrný prostředek při léčbě demencí, zahrnujících AN, benigní stařecskou zapomnětlivost a zejména různé typy vaskulárních demencí. Zlepšuje krevní tok v cévách a kapilárách. Příznivý účinek látek jinanu u AN spočívá zřejmě ve zlepšení funkcí cholinergního nervového systému a v antioxidační a antikoagulační aktivitě. Působí pozitivně při mozkových vaskulárních poruchách spojených se ztrátou paměti, při bolestech hlavy, závratích, zvonění v uších, problémech s koncentrací a také jako prevence před vznikem depresí. Dále chrání před vznikem trombóz, působí antiagregačně a prodlužuje tedy dobu krvácení. Uplatňuje se také při hypercholesterolemii, srdečních problémech, zlepšuje funkci jater, žlučníku a příznivě ovlivňuje střešní mikroflóru<sup>22c)</sup>.

Zdrojem obsahových látek jsou listy. Bylo v nich nalezeno více než 60 biologicky aktivních látek. Nejvýznamnější jsou terpenoidy, flavonoidy a organické kyseliny. Terpenoidy jsou nejdůležitější skupinou obsahových látek a tvoří 6 % extraktu. Jedná se především o ginkgolidy A, B, C, M a J (2,8–3,4 % extraktu) a dále o seskviterpenoidní polyketon bilobalid (2,6 až 3,2 % extraktu). Jde o unikátní chemické struktury typu polycyklických etherů a je pro ně charakteristická přítomnost terc-butylové skupiny, která se v přírodních látkách vyskytuje jen vzácně. Z flavonových glykosidů byly nalezeny amentoflavon, bilobetin, kvercetin, kemferol, isorhamnetin a ginkgetin, glykosidy tvoří 24 % extraktu. Z organických kyselin byla prokázána přítomnost kyseliny askorbové. Toxická kyselina ginkgolová se z extraktu odstraňuje<sup>6)</sup>.

Výhodná je kombinace s dalšími nootropiky a neuroprotektivy přírodními i syntetickými. Jedna nedávná švýcarská studie prokázala, že účinek standardizovaného extraktu u AN je srovnatelný s účinky inhibitorů ACHE (takrinem, donepezilem, rivastigminem). Jsou také prováděny experimenty s preventivním podáváním preparátů, které by mohly chránit před možným vznikem AN osoby se zvýšeným rizikem k tomuto onemocnění<sup>6, 46)</sup>.

Standardizovaný extrakt z *G. biloba* (EGb 761) je přesně definován a v testech vykazuje vysokou anti-oxidační aktivitu. Inhibuje apoptózu buněk a působí příznivě při léčbě demencí. V testu inhiboval apoptózu lidských lymfocytů vyvolanou gossypolem<sup>47)</sup>.

Další studie hodnotila účinnost a toleranci šestiměsíčního podávání přípravku *G. biloba* pacientům s vaskulárním typem demence a počínající AN. Výsledky studie hovoří ve prospěch lepšího benefitu z prodělané léčby. Přípravek byl velmi dobře snášen<sup>48)</sup>.

EGb 761 je běžně podáván k prevenci demencí a léčbě poruch poznávání. U myši C57B1/6 bylo hodnoceno působení extraktu na ovlivnění synaptických přenosů a plasticity v oblasti hipokampu, která je klíčovou oblastí pro rozvoj paměti. Dlouhodobé (třicetidenní) podávání extraktu myším zlepšilo plasticitu neuronů v oblasti hipokampu v důsledku ovlivnění glutamátového metabolismu<sup>49)</sup>.

Extrakt z *G. biloba* a piracetam se používají k léčbě pacientů s lehkou a středně těžkou formou demence, u kterých nemůže být použita léčba inhibitory ACHE (donepezil, galanthamin)<sup>50)</sup>.

V roce 1996 Kanowski popsal příznivé působení EGb 761 u pacientů s presenilní, senilní demencí a AN. Na základě těchto poznatků byla provedena randomizovaná studie s hodnocením kognitivních funkcí. Z výsledků je patrné pozitivní působení extraktu na zlepšení kognitivních funkcí u pacientů s počínající demencí<sup>51)</sup>.

Poruchy kognitivních funkcí jsou také spojovány s narušením mitochondriálního metabolismu. EGb 761 a v něm obsažené bilobalidy a ginkgolidy se podílí na zlepšení mitochondriálních funkcí<sup>52)</sup>.

EGb 761 vykazuje neuroprotektivní působení v pokusech provedených na řadě *in vitro* a *in vivo* modelech. Dříve provedené práce prokázaly u neflavonoidní frakce antihypoxické působení. Neuroprotektivní a antiapoptotické působení bylo tedy přisouzeno této frakci. Na mozkových modelech bylo zjištěno, že podávání bilobalidu (5–20 mg/kg) před vyvolanou ischemií snižuje velikost poškozené oblasti již 2 dny po vyvolání ischemie. Podobné působení bylo pozorováno při podávání ginkgolidu A (50 mg/kg) a ginkgolidu B (100 mg/kg). V primární kultuře neuronů z hipokampu ginkgolid B (1  $\mu$ M) a bilobalid (10  $\mu$ M) chránily neurony proti negativnímu působení glutamátu. Ginkgolidy A, B, J a bilobalid jsou schopny inhibovat apoptózu nervových buněk. Naproti tomu kyselina ginkgolová působí buněčnou smrt a nekrozu tkáně. Tato složka je však z extraktu odstraňována<sup>53)</sup>.

Při porovnávání léčby pacientů užívajících EGb 761 nebo inhibitory ACHE (donepezil) bylo zjištěno, že při dosažení podobných účinků v léčbě nemoci, bylo u inhibitorů ACHE pozorováno desetinásobné zvýšení nežádoucích účinků oproti EGb 761 a léčba byla 5x dražší<sup>54)</sup>.

Při podávání extraktu myším (30 a 60 mg/kg) bylo pozorováno signifikantní zlepšení kognitivních funkcí u demence vyvolané působením skopolaminu<sup>55)</sup>.

Použitím extraktu EGb 761 na linii zmutovaných neuroblastomových buněk bylo pozorováno inhibování tvorby vláken  $\beta$ -amyloidu, který je zodpovědný za

rozvoj AN. Extrakt snížil aktivitu kaspasy 3, enzymu účastnícího se v kaskádě apoptózy<sup>56)</sup>.

EGb 761 by mohl být prospěšný v prevenci i léčbě kardiovaskulárních onemocnění, je však potřeba provést další rozsáhlé klinické hodnocení. Řada pacientů užívá antikoagulanty a protisrážlivé léky, není tedy doporučeno bez konzultace s lékařem užívat tento přípravek<sup>57)</sup>.

Snížení fluidity membrán v důsledku poškození volnými radikály hraje významnou roli v poškození buněčných funkcí. Mezi zlepšením kognitivních funkcí a zvýšením fluidity buněčných membrán byl pozorován přímý vztah. Pokus byl prováděn na myších a byl jim denně podáván EGb 761 (100 mg/kg) po dobu 3 týdnů. Byla hodnocena struktura buněčných membrán a ovlivnění krátkodobé a dlouhodobé paměti. EGb 761 zlepšoval krátkodobou paměť a zvyšoval fluiditu membrán převážně u starších myší<sup>58)</sup>.

Bylo také hodnoceno působení extraktu na ovlivnění poznávacích čichových funkcí u myší. Extrakt byl podáván v akutních (60 nebo 120 mg/kg) a chronických (60 mg/kg) dávkách a bylo hodnoceno poznávání jak nových, tak známých čichových podnětů. Zlepšení bylo pozorováno převážně u starších myší po podání dávky 60 mg/kg<sup>59)</sup>.

V pokusu provedeném na 30 zdravých dobrovolnících ve věku 55–86 let byly hodnoceny neuropsychologické funkce. Po dobu 6 týdnů jim byl podáván EGb 761 (180 mg) nebo placebo. Bylo zjištěno, že podávání extraktu výrazně zkrátilo dobu reakce sledované osoby. EGb 761 u starších zdravých pacientů působí pozitivně na zlepšení poznávacích funkcí<sup>60)</sup>.

Na liposomech a lidském lipoproteinu byla hodnocena schopnost EGb 761 zhášet volné peroxidové radikály, které se hojně účastní peroxidace lipidů. EGb 761 prokázal ochranné působení proti oxidativnímu poškození ve všech testovaných systémech<sup>61)</sup>.

EGb 761 kompetuje s oxyhemoglobinem („scavenger“ radikálu NO) o deaktivaci volného radikálu NO a brání tak jeho účasti v dalších reakcích s kyslíkem za tvorby dusitanů<sup>62)</sup>.

Injekce EGb 761 (130 mg/kg) zvýšila u normálního myšího mozku průtok krve a využití glukosy do buněk. V závislosti na mozkové oblasti byla perfuze zvýšena o 50–100 %. Při podávání 50 nebo 150 mg/kg extraktu po dobu 15 dnů byla sledována změna využití glukosy ve 49 oblastech mozku pomocí radioaktivně značeného uhlíku. Nejvyšší změna byla zjištěna ve frontálních oblastech kůry<sup>63, 64)</sup>.

V pokusech na buněčných liniích bylo zjištěno, že podávání extraktu v dávce 100 mg/ml 15 minut před podáním  $H_2O_2$  a  $Fe_2(SO_4)_3$  výrazně snižuje apoptózu vyvolanou těmito oxidačně působícími látkami. Oxidační stres působí fragmentaci DNA, což vede k následné buněčné smrti<sup>65)</sup>.

Pacientům se středně závažnými poruchami paměti byl podáván perorálně EGb 761 v denní dávce 120 mg a hodnocení bylo prováděno po 12. a 24. týdně. Bylo pozorováno zkrácení doby reakce oproti placebem kontrolované skupině a na EEG bylo zjištěno snížení delta aktivity<sup>66)</sup>.

V kontrolované studii provedené se staršími pacienty se středně závažnými poruchami paměti bylo pozorováno zlepšení krátkodobých paměťových funkcí, pozornosti a koncentrace po tříměsíčním denním podávání 120 mg extraktu. Zároveň bylo pozorováno snížení diastolického tlaku <sup>67)</sup>.

Pokusem na myších bylo také zjištěno pozitivní působení EGb 761 na zlepšení prokrvení a využití ATP a glukosu v infarktované oblasti mozku. Myšim byl denně podáván extrakt (100 mg/kg) po dobu 21 dnů. Mikroembolizace byla provedena pomocí injekce mikrosfér do arteria karotida <sup>68)</sup>.

Pacientům s AN bylo denně podáváno 120 mg extraktu nebo placebo po dobu 52 týdnů. Hodnocení kognitivních funkcí bylo sledováno v intervalu 12., 26. a 52. týden. Extrakt zlepšoval kognitivní funkce oproti kontrolní skupině <sup>69)</sup>.

U extraktu EGb 761 bylo také zjištěno, že příznivě působí při problémech spojených s vestibulární dysfunkcí. Příznivě působí při Menierově syndromu, závratích a problémech spojených se sníženým prokrvením vestibulární oblasti <sup>70)</sup>.

#### *Centella asiatica* L. Urban – centela asijská

*Centella asiatica* L. Urban patří do čeledi *Apiaceae* (miříkovité). Jako součást řady přípravků je používána ke snížení únavy, zlepšení paměti a myšlení, při žilní nedostatečnosti, k podpoře hojení ran a k dosažení tzv. dlouhověkosti. Pomáhá při nachlazení, horečce, úpalu, zánětu mandlí, infekci močových cest, hepatitidě, úplavici, shigelózách, bolestech břicha, průjmech, žaludečních a dvanáctíkových vředech. Svě uplatnění nachází také v léčbě psychiatrických poruch, astmatu, ztrát paměti, systémového lupus erythematodes a hypertenze. Lokálně je používána k podpoře hojení ran a k redukci jizev <sup>22d)</sup>.

Z rostliny je používána nadzemní část. Hlavní látky zodpovědné za účinky jsou saponiny tvořené triterpenickými kyselinami 1–8 % a jejich cukernými estery (kyselina asiatická, kyselina madekasiková, asiaticosid, madekasosid, asiaticosid B). *C. asiatica* obsahuje silice, flavonoidy, flavonové deriváty (kvercetin, kemferol), seskviterpeny, stigmasterol a sito-sterol.

Asiaticosid a madekasosid se spolupodílí na podpoře hojení ran. Oba saponiny mají protizánětlivou aktivitu. Lokální aplikace extraktu zvyšuje syntézu kolagenu, intracelulární koncentraci fibronektinu, mitotickou aktivitu v zárodečných vrstvách kůže a zvyšuje keratohyalinní granula v podkoží. Asiaticosid působí zvýšení hladiny krevního cukru, triglyceridů a cholesterolu. Sníží hladinu dusíku a kyselých fosfatů v krvi. Některé studie prokazují, že asiaticosid a asiatická kyselina mohou hrát roli při léčbě AN. Jejich působení je založeno na ochraně neuronů před působením  $\beta$ -amyloidu. Terpenické látky mohou být zodpovědné za sedativní účinky. Mechanizmy ovlivnění hladiny neurotransmiterů (GABA), krevního cukru, antioxidační a protizánětlivé působení hrají důležitou úlohu v neuroprotektivním působení rostliny <sup>22d)</sup>.

Z extraktu *C. asiatica* byl izolován pektin. Bylo zjištěno, že obsahuje arabinosu, rhamnosu, galaktosu, xylosu a galakturonovou kyselinu. U pektinu byla *in vitro* zjištěna imunostimulační aktivita. V expresi imunologické aktivity hrají důležitou úlohu karboxylové a acetyl skupiny <sup>71)</sup>.

Vliv asiaticosidu byl sledován při normálním a pozdním typu hojení ran. U diabetických myší, které mají poškozeno hojení ran, dochází po podávání 0,4% roztoku asiaticosidu ke zvýšení obsahu hydroxyprolinu, pevnosti v tahu a ke zlepšení hojení ran. Asiaticosid byl aktivní po perorální aplikaci 1 mg/kg <sup>72)</sup>.

Vodný extrakt *C. asiatica* a kyselina asiatická působí v závislosti na dávce snížení velikosti žaludečních vředů a aktivity myeloperoxidasy. Také podporují proliferaci epiteliálních buněk a novotvorbu krevních a lymfatických tkání. Působí zvýšení exprese růstových faktorů fibroblastů <sup>73)</sup>.

Extrakt působí *in vitro* antibakteriálně proti *Pseudomonas pyocyaneus*, *Trichoderma mentagrophytes* a *Entamoeba histolytica* a antivirotický proti *Herpes simplex* typu II. Upráškovaný extrakt vykazoval v předběžných studiích cytotoxickou a protinádorovou aktivitu. Normální lymfocyty nejsou poškozeny, což naznačuje selektivní toxicitu proti nádorovým buňkám <sup>22d)</sup>.

Kyselina asiatická v pokusech snižuje životaschopnost a indukuje v závislosti na dávce apoptózu lidských melanomických buněk SK-MEL-2. Zvyšuje intracelulární koncentraci reaktivních forem kyslíku a expresi pro-apoptického genu bax. V závislosti na dávce zvyšuje aktivitu kaspasy 3. Asiatická kyselina může být použitelná při léčbě rakoviny kůže <sup>74)</sup>.

Extrakt z *C. asiatica* nachází uplatnění při léčbě nežádoucích účinků radioterapie (změny chování, nechutenství, pokles výkonu a učení). Test byl prováděn na myších ozařovaných kobaltem 60. Byly sledovány změny na váze, změny schopnosti učení a přijímání cukerného roztoku. K ochraně před nežádoucími účinky radioaktivního záření byla zvířatům podávána *C. asiatica* a byla porovnáována s účinky ondansetronu. V prvním dnu byla větší radioprotektivní účinnost pozorována u ondansetronu, druhý den byla u obou látek účinnost stejná <sup>75)</sup>.

Ve vodě rozpustný arabinogalaktan složený z rhamnosy, galaktosy, arabinogalaktosylu a xylosy má pozoruhodný účinek na zvyšování imunitní aktivity T a B lymfocytů jak *in vitro*, tak *in vivo*. Zvyšuje také sekreci IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-6 a inhibuje IL-10 <sup>76)</sup>.

Za účelem prokázání stimulačních účinků *C. asiatica* na CNS bylo hodnoceno působení vodného, methanolového a chloroformového extraktu na chování myší (samec druhu Wistar, 200–250 g). Pouze vodný extrakt z celé rostliny (200 mg/kg) po dobu 14 dní prokázal zlepšení učení a paměti. Další testy byly provedeny pouze s vodným extraktem (100, 200, 300 mg/kg). Zlepšení bylo nejvíce patrné při 200 a 300 mg/kg. Stejně tak u vzorků (200 a 300 mg/kg) bylo zjištěno signifikantní snížení koncentrace malondialdehydu v mozku a zvýšení hladin glutathionu. Při podávání extraktu (300 mg/kg) bylo pozorováno



zvýšení hladiny katalasy, ale hladina superoxid dismutasy se významně nezměnila <sup>77)</sup>.

Při perorálním podávání suchého extraktu lymfatickým myším (50 mg/kg) po dobu 14 dní dochází ke zvýšení koncentrace antioxidantních enzymů (superoxid dismutasy, katalasy, glutathion peroxidasy) a antioxidantů glutathionu a kyseliny askorbové <sup>78)</sup>.

Hodnocení antioxidantní aktivity extraktů z *C. asiatica* a jejich porovnáním s přírodním resp. syntetickým antioxidantem ( $\alpha$ -tokoferolem resp. byrovaným hydroxytoluenem) prokázalo, že fenolické látky mají hlavní podíl na antioxidantní aktivitě. V extraktu bylo prokázáno 3,23–11,7 g fenolických látek na 100 g suchého vzorku <sup>79)</sup>.

Nootropní aktivita byla hodnocena u 3 měsíce starých myší při podávání 200, 500, 700 a 1000 mg/kg extraktu po dobu 15 dnů. Byla hodnocena schopnost učení, orientace v bludišti a aktivita ACHE. Podáváním extraktu se zlepšila schopnost učení a byla zjištěna vyšší aktivita ACHE v oblasti hipokampu <sup>80)</sup>.

Další studie porovnávala snížení peroxidace lipidů a proteinů v závislosti na podávání extraktu *C. asiatica* starým myším se zvýšenou peroxidací lipidů v mozkové kůře. Podávání 300 mg/kg extraktu po dobu 60 dnů vedlo k významnému snížení peroxidace lipidů a bylo tak prokázáno potenciální neuroprotektivní působení extraktu před poškozením mozkové tkáně <sup>81)</sup>.

Antioxidantní působení bylo hodnoceno v souvislosti s kardiotoxickým oxidačním působením adriamycinu na myokard. Jako marker byla sledována hladina sérových proteinů a aktivita antioxidantních enzymů. Podávání 200 mg/kg *C. asiatica* myším jako premedikace před podáním adriamycinu výrazně snížilo hladiny sledovaných enzymů, které se blížily hladinám zjištěným před podáváním adriamycinu <sup>82)</sup>.

Při porovnávání antioxidantní aktivity extraktu připraveného různými rozpouštědly byla nejvyšší aktivita zjištěna u ethanolového extraktu <sup>83)</sup>.

Při orálním podávání je *C. asiatica* v běžných dávkách velice dobře snášena. Výjimečně se u některých pacientů může objevit žaludeční nevolnost, zvracení, svědění a fotosenzitivita. Lokálně může působit alergické kontaktní dermatitidy. Neměla by být užívána při těhotenství a laktaci.

#### *Bacopa monniera* L. – bakopa drobnolistá

*Bacopa monniera* L. patří do čeledi *Scrophulariaceae* (krtičníkovité). Je používána k podpoře paměti, léčbě problémů spojených s poruchami paměti, pozornosti, mentálních poruch, léčbě úzkostných stavů, alergických poruch a lehkých střevních problémů. Dále je také používána k léčbě bolestí zad, chrapotu, epilepsie, revmatizmu, jako nervové tonikum, kardiotonikum a diuretikum.

Z rostliny je používán především list. Farmakologická aktivita je spojena s obsahem saponinů bakosidů (bakosid A, B,) a dalších bakopasaponinových sloučenin (bakosaponin A, B, C, D, E, F G). Při hydrolyze byla zjištěna přítomnost bakogeninu A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> a dalších aglykonů. V testech provedených s čistým

bakosidem A a B bylo prokázáno pozitivní působení těchto látek na zlepšení kognitivních funkcí. Tento účinek je pravděpodobně způsoben zvýšením uvolňování ACH, aktivity ACHE a působením na muskarinové receptory. Působí také jako stabilizátor mastocytů při alergických reakcích <sup>22e, 84–86)</sup>.

Bylo zjištěno, že vysoké koncentrace NO uvolněného z aktivovaných astrocytů se účastní rozvoje neurodegenerativních onemocnění. Tvorba NO může být spuštěna na základě stimulace buněk volnými radikály. Z tohoto poznatku je patrné oprávněné používání přírodních antioxidantů v léčbě neurodegenerativních onemocnění. V pokusu byl zvířatům podáván donor NO S-nitroso-N-acetyl-penicilamin. U sledovaných buněk působil nárůst genového poškození. Podávaný methanolový extrakt z *B. monniera* v závislosti na dávce minimalizoval toto poškození <sup>87)</sup>.

Adaptogenní působení *B. monniera* bylo hodnoceno vystavením myší akutnímu a chronickému stresu. Jako standard byl použit kořen ženšenu. Bylo provedeno biochemické vyšetření krve, nadledvinek, sleziny, brzlíku a tvorby vředů. Podávání extraktu snižuje biochemické změny způsobené v důsledku stresu. Nižší dávky se příznivě projeví při akutním stresu, zatímco při chronickém stresu bylo nutno použít vyšší dávky extraktu <sup>88)</sup>.

U myší, které exprimují geny spojené s rozvojem AN, se vytváří v mozkové tkáni amyloidní plaky. Projevuje se u nich oxidační stres a zánětlivé změny na mozku spojené s poruchami poznávání. Podávání extraktu z *B. monniera* po dobu 10 měsíců snížilo produkci volných radikálů, zabránilo peroxidaci lipidů a snížilo tvorbu plaků <sup>89)</sup>.

V testech provedených na 67 dobrovolnících ve věku mezi 40–65 roky s dvojitě slepou kontrolou byly hodnoceny paměťové funkce a index úzkosti. Testování proběhlo před započítáním testu, po 3 týdnech od zahájení a 6 týdnů po ukončení pokusu. Testy prokázaly významný vliv *B. monniera* na ovlivnění schopnosti přijímat nové informace. Schopnost učení byla nezměněná, ale výrazně se snížil proces zapomínání <sup>90)</sup>.

Methanolový extrakt standardizovaný na obsah bakosidu A byl hodnocen na potenciální aktivitu proti depresi. Test byl prováděn na hlodavcích a jako standard bylo použito antidepressivum imipramin. Bylo podáváno denně 20–40 mg/kg extraktu po dobu 1 týdne. Byla prokázána signifikantní antidepressivní aktivita porovnatelná s působením imipraminu <sup>91)</sup>.

Methanolový extrakt *B. monniera* vykazuje také významné protivředové působení. Toto působení bylo pozorováno na modelech žaludečních vředů vyvolaných ethanolem, aspirinem a stresem. V dávce 10–50 mg/kg 2x denně po dobu 5 dnů bylo pozorováno výrazné zlepšení. V dávce 20 mg/kg 2x denně po dobu 10 dnů bylo pozorováno 50% zlepšení hojení vředů <sup>92)</sup>.

Léčba epileptických pacientů fenytoinem má za následek poškození kognitivních funkcí. Při pokusech, kdy byla myším podávána kombinace fenytoinu a extraktu z *B. monniera*, bylo zjištěno



v porovnání s kontrolní skupinou významné zlepšení poškozených kognitivních funkcí<sup>93)</sup>.

Extrakt byl také testován, zda zmírní neurotoxické působení hlinitých solí ( $\text{AlCl}_3$ ). Byly sledovány změny ovlivnění superoxididmutasy, tvorba volných radikálů a změny v ukládání lipofuscinu. Zjištěné hodnoty byly porovnávány s L-deprenylem. Podávání extraktu *B. monniera* současně s  $\text{AlCl}_3$  snížilo oxidativní poškození lipidů a proteinů. Fluorescenční a elektronovou mikroskopií bylo zjištěno snížení ukládání lipofuscinu v oblasti hipokampu. *B. monniera* má srovnatelné působení jako deprenyl<sup>94)</sup>.

Cigaretový kouř působí oxidativní změny ve tkáních a vede k oxidačnímu stresu. Při vystavení dospělých myši cigaretovému kouři po dobu 12 týdnů, bylo hodnoceno působení bakosidu A (10 mg/kg) na vznik oxidačního stresu. Byla hodnocena hladina glutathionu, vitamínu A, C, E, katalasy, superoxididmutasy, glutathion reductasy a některých dalších enzymů. Z výsledků bylo zjištěno pozitivní působení extraktu na snížení hladiny volných radikálů<sup>95)</sup>.

Při podávání 40 mg/kg extraktu 3x denně myším bylo zjištěno zvýšení poznávacích a paměťových funkcí spojených s čichovými a chuťovými vjemy. Nejsilnější účinky byly zjištěny u bakosidu A a B. Bylo také zjištěno významné zvýšení aktivity mozkové proteinkiny<sup>96)</sup>.

U alkoholového a hexanového extraktu z *B. monniera* byl hodnocen vliv na peroxidaci lipidů způsobenou  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$  a peroxidem kumenu v homogenizátu myších jater. Výsledky byly porovnávány se známými antioxidanty, jako je EDTA a vitamin E. Ethanolový extrakt působil proti oběma oxidačním činitelům. Bylo zjištěno, že 100 mg extraktu je účinkem ekvivalentní 247 mg EDTA a 58 mg vitamínu E<sup>97)</sup>.

U ethanolového extraktu bylo také zjištěno významné hepatoprotektivní působení u myši, které byly léčeny morfinem. Extrakt snížil peroxidaci lipidů<sup>98)</sup>.

#### *Evolvulus alsinoides* L. – *evolvulus kuřičkovitý*

*Evolvulus alsinoides* L. patří do čeledi *Convolvulaceae* (svlaččovitě). Rostlina je známá především v tradiční čínské medicíně. Používá se jako součást několika přípravků zlepšujících paměť (Evocen, Mentat, Anxocare).

Obsahové látky této rostliny nejsou příliš známe a ani mechanismus působení na zlepšení paměti a látky za toto působení odpovědné. V různých zdrojích je uváděn v celé rostlině obsah alkaloidu evolvinu, jehož struktura nebyla doposud objasněna. Dále je popisována přítomnost silice, betainu, organických kyselin, chloridu draselného a proteinů. Extrakt také vykazuje pozitivní reakci na látky fenolického typu<sup>99)</sup>.

Kromě tradičního používání v indické medicíně při léčbě neurodegenerativních onemocnění se *E. alsinoides* používá také při léčbě astmatu a amnézie. Dále je používán pro své protikřečové, antioxidantní a protikrvácivé účinky. Obsažený alkaloid evolvin má popisovanou sympatomimetickou aktivitu. V lidové medicíně se používá ve formě odvarů s kmínem

a mlékem při horečkách a malárii. Listy jsou přidávány do cigaret, užívaných při astmatu a chronické bronchitidě. Odvary s *Ocimum sanctum* L. jsou podávány při horečkách, nechutenství a průjmech. V některých zdrojích je uváděno, že olej ze semen se používá jako derivans vlasové pokožky<sup>99)</sup>.

Na myších bylo hodnoceno adaptogenní působení ethanolového extraktu *E. alsinoides* na ovlivnění akutního a chronického stresu. Akutní stres byl působen znehybněním motorických funkcí na dobu 150 minut. Chronický stres byl působen různými typy stresorů po dobu 7 hodin denně. Stres vyvolal tvorbu žaludečních vředů, zvýšení hladiny kortikosteronu a hladiny plazmatické kreatinkiny. Myším bylo podáváno 100, 200, 400 mg/kg ethanolového extraktu. Již dávka 200 mg/kg vykazovala zlepšení sledovaných stresových ukazatelů. Extrakt *E. alsinoides* vykazoval podobnou adaptogenní aktivitu jako známý adaptogen *Panax quinquefolium* L. (100 mg/kg). Při podávání myším bylo zjištěno pozitivní působení na zlepšení demence vyvolané skopolaminem<sup>100)</sup>.

V dalším z pokusů byly hodnoceny tři čínské rostliny tradičně používané k léčbě neurodegenerativních onemocnění (*Sida cordifolia* L., *E. alsinoides*, *Cynodon dactylon* (L.) Pers.). Byl hodnocen jak ethanolový, tak vodný extrakt. U všech extraktů bylo sledováno antioxidantní působení na ABTS radikál (2,2'-azinobis-3-etyl-benzotiazolin-6-sulfonová kyselina). Hodnocení ovlivnění spontánní peroxidace lipidů bylo prováděno s homogenizátem myši mozkové tkáně.

Pořadí antioxidantní aktivity ethanolových extraktů bylo následující: *S. cordifolia* ( $\text{IC}_{50}$  16,07  $\mu\text{g/ml}$ ) > *E. alsinoides* ( $\text{IC}_{50}$  33,39  $\mu\text{g/ml}$ ) > *C. dactylon* ( $\text{IC}_{50}$  78,62  $\mu\text{g/ml}$ ). U vodného extraktu bylo pořadí následující *E. alsinoides* ( $\text{IC}_{50}$  172,25  $\mu\text{g/ml}$ ) > *C. dactylon* ( $\text{IC}_{50}$  273,64  $\mu\text{g/ml}$ ) > *S. cordifolia* ( $\text{IC}_{50}$  342,82  $\mu\text{g/ml}$ ). Peroxidaci lipidů ovlivnil vodný extrakt následujícím způsobem *E. alsinoides* ( $\text{IC}_{50}$  89,23  $\mu\text{g/ml}$ ) > *S. cordifolia* ( $\text{IC}_{50}$  126,78  $\mu\text{g/ml}$ ) > *C. dactylon* ( $\text{IC}_{50}$  608,31  $\mu\text{g/ml}$ ). Ze zjištěných výsledků je patrné, že *E. alsinoides* má z vybraných rostlin nejvyšší antioxidantní působení<sup>101)</sup>.

Pokusem na myších bylo prokázáno protizánětlivé působení extraktu *E. alsinoides*. Zánětlivé změny byly vyvolány Freundovým adjuvans na levé noze. Hodnocena byla proliferace lymfocytů a histopatologicky synoviální proliferace. Extrakt vykazoval zmírnění zánětu a otoku. Také byla zjištěna nižší hladina NO. Extrakt tedy vykazuje jisté imunosupresivní účinky<sup>102)</sup>.

*E. alsinoides* patří k velmi málo probádaným a popsaným rostlinám. Neexistuje však dostatek podložených důkazů o jeho neuroprotektivním použití. Rozsáhlé informace o používání v tradiční medicíně naznačují jeho významné antioxidantní, imunosupresivní a kognitivní působení.

Práce vznikla za podpory grantu GAUK 169/2004/B-BIO/FAF.

## LITERATURA

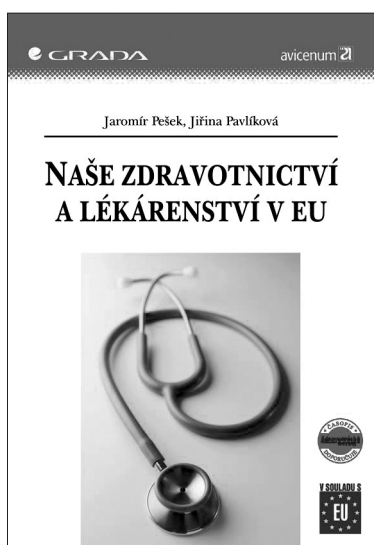
1. **Benešová, O., Krejčí, I., Pavlík, A.:** Nootropic drugs. Praha, Avicenum, 1991, s. 202.
2. **Patočka, J.:** Psychiatrie, 1999; 3, 23-24.
3. **Jiráček, R.:** Psychiat. pro Praxi, 2006; 1, 8-11.
4. **Vinař, O.:** In: Farmakologie (Katzung, B. G., ed.), Jinočany, H&H, 1994, 425-427.
5. **Opatřilová, R., Sokolová, P.:** Čes. slov. Farm., 2004; 53, 42-46.
6. **Patočka, J., Strunecká, A.:** Psychiatrie, 2001; 5, 261-264.
7. **Ling, D. S., Benardo, L. S.:** Cereb. Cortex, 2005; 15, 921-928.
8. **Kidd, P. M.:** Altern. Med. Rev., 1999; 4, 144-161.
9. **Švestka, J.:** Psychiatrie, 2002; 6 (Suppl. 1), 41.
10. **Oh, M. M. et al.:** Neuroscience, 2006; 137, 113-123.
11. **Mulder, J. et al.:** Behav. Brain Res., 2005; 163, 33-41.
12. **Kihara, T. et al.:** Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004; 325, 976-982.
13. **Arias, E. et al.:** Neuropharmacology, 2004; 46, 103-114.
14. **Sobrado, M. et al.:** Neurosci. Lett., 2004; 365, 132-136.
15. **Erkinjuntti, T. et al.:** Clin. Ther., 2003; 25, 1765-1782.
16. **Erkinjuntti, T. et al.:** Lancet, 2002; 359, 1283-1290.
17. **Marcusson, J., Schwalen, S.:** Eur. Neuropsychopharmacol., 2001; 11 (Suppl. 3), 326.
18. **Migliaccio-Walle, K. et al.:** Clin. Ther., 2003; 25, 1806-1825.
19. **Sweeney, J. E., Bachman, E. S., Coyle, J. T.:** Psychopharmacology, 1990; 102, 191-200.
20. **Woodruff-Pak, D. S., Santos, I. S.:** Behav. Brain Res., 2000; 113, 11-19.
21. **Iliev, A. et al.:** Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1999; 21, 297-301.
22. **Jellin, J. M. et al.:** Pharmacist's Letter/ Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 7th ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2005, a) 693-695, b) 1262-1263, c) 576-582, d) 618-620, e) 197-198.
23. **Zangara, A.:** Pharmacol. Biochem. Behav., 2003; 75, 675-686.
24. **Huang, K. C.:** The pharmacology of Chinese herbs. 2nd ed. Florida, CRC Press, 1999, s. 512.
25. **Ye, J. W. et al.:** J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999; 288, 814-819.
26. **Xiao, X. Q., Wang, R., Tang, X. C.:** J. Neurosci. Res., 2000; 61, 564-569.
27. **Tang, X. C.:** J. Neurosci. Res., 1989; 24, 276-285.
28. **Wang, L. M., Han, Y. F., Tang, X. C.:** Eur. J. Pharmacol., 2002; 398, 65-72.
29. **Xu, S. S. et al.:** Acta Pharmacol. Sin., 1995; 16, 391-395.
30. **Tang, L. L., Wang, R., Tang, X. C.:** Eur. J. Pharmacol., 2005; 519, 9-15.
31. **Liang, Y. Q., Tang, X. C.:** Neurosci. Lett., 2004; 361, 56-59.
32. **Zhang, H. Y., Tang, X. C.:** Neurosci. Lett., 2003; 340, 91-94.
33. **Zhao, H. W., Li, X. Y.:** Int. Immunopharmacol., 2002; 2, 1551-1556.
34. **Zhao, Q., Tang, X. C.:** Eur. J. Pharmacol., 2002; 455, 101-107.
35. **Wang, L. S. et al.:** Brain Res., 2002; 949, 162-170.
36. **Ou, L. Y., Tang, X. C., Cai, J. X.:** Eur. J. Pharmacol., 2001; 433, 151-156.
37. **Xiao, Q. X., Yang, J. W., Tang, X. C.:** Neurosci. Lett., 1999; 275, 73-76.
38. **McKinney, M. et al.:** Eur. J. Pharmacol., 1991; 203, 303-305.
39. **Szilágyi, G. et al.:** J. Neurol. Sci., 2005; 229-230, 275-284.
40. **McDaniel, M. A., Maier, S. F., Einstein, G. O.:** Nutrition, 2003; 19, 957-975.
41. **Gabryel, B. et al.:** NeuroToxicology, 2002; 23, 19-31.
42. **Bönöczk, P. et al.:** Brain Res. Bull., 2000; 53, 245-254.
43. **Kiss, B., Cai, N. S., Erdo, S. L.:** Eur. J. Pharmacol., 1991; 209, 109-112.
44. **Gaál, L., Molnár, P.:** Eur. J. Pharmacol., 1990; 187, 537-539.
45. **Leszek, J., Kiejna, A., Małyszczak, K.:** Eur. Neuropsychopharmacol., 1999, ROČNÍK, (Suppl. 5), 324-325.
46. Anonymous: Drugs R. D., 2003; 4, 188-198.
47. **Ergun, U., Yurtcu, E., Ergun, M. A.:** Cell Biol. Int., 2005; 29, 717-720.
48. **Bidzan, L., Biliekiewicz, A., Turczyński, J.:** Psychiatr. Pol., 2005; 39, 559-566.
49. **Williams, B. et al.:** Neurobiol. Aging, 2004; 25, 955-962.
50. **Pernecky, R., Kurz, A.:** MMW Fortschr. Med., 2004; 146 (Spec. No. 2), 53-56.
51. **Kanowski, S., Hoerr, R.:** Pharmacopsychiatry, 2003; 36, 297-303.
52. **Müller, W. E., Chatterjee, S. S.:** Pharmacopsychiatry, 2003; 36 (Suppl. 1), S24-S31.
53. **Ahlemeyer, B., Krieglstein, J.:** Pharmacopsychiatry, 2003; 36 (Suppl. 1), S8-14.
54. **Schulz, V.:** Phytomedicine, 2003; 10 (Suppl. 4), 74-79.
55. **Das, A. et al.:** Pharmacol. Biochem. Behav., 2002; 73, 893-900.
56. **Luo, Y. et al.:** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002; 99, 12197-12202.
57. **Mahady, G. B.:** J. Cardiovasc. Nurs., 2002; 16, 21-32.
58. **Stoll, S. et al.:** Pharmacopsychiatry, 1996; 29, 144-149.
59. **Wirth, S. et al.:** Pharmacol. Biochem. Behav., 2000; 65, 321-326.
60. **Mix, J. A., Crews, W. D.:** J. Alternat. Complement. Med., 2000; 6, 219-229.
61. **Maitra, I. et al.:** Biochem. Pharmacol., 1995; 49, 1649-1655.
62. **Marcocci, L. et al.:** Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994; 201, 748-755.
63. **Krieglstein, J., Beck, T., Seibert, A.:** Life Sci., 1986; 39, 2327-2334.
64. **Duverger, D., DeFeudis, F. V., Drieu, K.:** Gen. Pharmacol., 1995; 26, 1375-1383.
65. **Ni, Y. et al.:** Neurosci. Lett., 1996; 214, 115-118.
66. **Rai, G. S., Shovlin, C., Wesnes, K. A.:** Curr. Med. Res. Opin., 1991; 12, 350-355.
67. **Winter, J. C.:** Physiol. Behav., 1998; 63, 425-433.
68. **Le Poncin Lafitte, M., Rapin, J., Rapin, J. R.:** Arch. Int. Pharmacodyn., 1980; 243, 236-244.
69. **Le Bars, P. et al.:** JAMA, 1997; 278, 1327-1332.
70. **Diamond, B. J. et al.:** Arch. Phys. Med. Rehabil., 2000; 81, 668-678.
71. **Wang, X. S., Liu, L., Fang, J. N.:** Carbohydr. Polymer., 2005; 60, 95-101.
72. **Shukla, A. et al.:** J. Ethnopharmacol., 1999; 65, 1-11.
73. **Cheng, C. L. et al.:** Life Sci., 2004; 74, 2237-2249.
74. **Park, B. C. et al.:** Cancer Lett., 2005; 218, 81-90.
75. **Shobi, V., Goel, H. C.:** Physiol. Behav., 2001; 73, 19-23.
76. **Wang, X. S. et al.:** Carbohydr. Polymer., 2005; 59, 281-288.

77. **Veerendra Kumar, M. H., Gupta, Y. K.:** J. Ethnopharmacol., 2002; 79, 253-260.
78. **Jayashree, G. et al.:** Fitoterapia, 2003; 74, 431-434.
79. **Zainol, M. K. et al.:** Food Chem., 2003; 81, 575-581.
80. **Rao, S. B., Chetana, M., Uma Devi, P.:** Physiol. Behav., 2005; 86, 449-457.
81. **Subathra, M. et al.:** Exp. Gerontol., 2005; 40, 707-715.
82. **Gnanapragasam, A. et al.:** Life Sci., 2004; 76, 585-597.
83. **Hamid, A. A. et al.:** Food Chem., 2002; 77, 465-469.
84. **Russo, A., Borrelli, F.:** Phytomedicine, 2005; 12, 305-317.
85. **Mahato, S. B., Garai, S., Chakravarty, A. K.:** Phytochemistry, 2000; 53, 711-714.
86. **Garai, S. et al.:** Phytochemistry, 1996; 43, 447-449.
87. **Russo, A. et al.:** Life Sci., 2003; 73, 1517-1526.
88. **Rai, D. et al.:** Pharmacol. Biochem. Behav., 2003; 75, 823-830.
89. **Holcomb, L. A. et al.:** Neurobiol. Aging, 2004; 25 (Suppl. 2), S244.
90. **Roodenrys, S. et al.:** Neuropsychopharmacology, 2002; 27, 279-281.
91. **Sairam, K. et al.:** Phytomedicine, 2002; 9, 207-211.
92. **Sairam, K. et al.:** Phytomedicine, 2001; 8, 423-430.
93. **Vohora, D., Pal, S. N., Pillai, K. K.:** J. Ethnopharmacol., 2000; 71, 383-390.
94. **Jyoti, A., Sharma, D.:** NeuroToxicology, 2006; In Press, ScienceDirect on-line.
95. **Anbarasi, K. et al.:** Life Sci., 2006; 78, 1378-1384.
96. **Singh, H. K., Dhawan, B. N.:** Indian J. Pharmacol., 1997; 29, S359-S365.
97. **Tripathi, Y. B. et al.:** Indian J. Exp. Biol., 1996; 34, 523-526.
98. **Sumathy, T. et al.:** Phytother. Res., 2001; 15, 643-645.
99. **Krishnakumar, S. P. R. et al.:** Selected Medicinal Plants of India. Bombay, Chemexcil, 1992, s. 387.
100. **Siripurapu, K. B. et al.:** Pharmacol. Biochem. Behav., 2005; 81, 424-432.
101. **Auddy, B. et al.:** J. Ethnopharmacol., 2003; 84, 131-138.
102. **Ganju, L. et al.:** Biomed. Pharmacother., 2003; 57, 296-300.

Došlo 26. 5. 2006.

Přijato ke zveřejnění 19. 6. 2006.

Mgr. František Červenka  
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
e-mail: frantisek.cervenka@faf.cuni.cz



## NAŠE ZDRAVOTNICTVÍ A LÉKÁRENSTVÍ V EU

Jaromír Pešek, Jiřina Pavlíková

Příručka je určena pro subjekty působící v oblasti zdravotnictví v období po vstupu ČR do EU. Najdete zde základní informace o EU, přehled vybraných právních předpisů, informace výrobcům, dovozcům, distributorům, a prodejcům zdravotnických prostředků.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1392-6, kat. číslo 3000, A5, brož. vazba, 152 stran, cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz