

Přírodní látky v léčbě a prevenci alkoholizmu

Mgr. Jan Martin, Ph.D., doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.

Alkoholismus je jedna z nejzávažnějších a nejrozšířenějších forem závislosti. Jeho terapie je velmi problematická a dlouhodobá.

Z posledních výzkumů přírodních léčiv vyplývá, že látky z některých rostlin mohou snižovat dobrovolný příjem alkoholu nebo zmírňovat abstinenční příznaky. Mezi nejperspektivnější přírodní látky s těmito účinky patří deriváty alkaloidu ibogainu, isoflavonoidy puerarin a daidzin a floroglucinový derivát hyperforin.

Klíčová slova: alkohol, alkoholismus, *Tabernanthe iboga*, *Pueraria lobata*, *Hypericum perforatum*, třezalka, *Panax ginseng*, *Salvia miltiorrhiza*.

Alkoholismus je definován jako závislost na alkoholu, která je doprovázená silnou potřebou jeho konzumace, ztrátou sebekontroly a abstinenčními symptomy.

Alkoholismus je nebezpečný problém, který je příčinou řady zdravotních problémů (např. cirhóza, choroby oběhového systému) a může končit i smrtí – obvykle selháním postižených orgánů jako jsou játra, pankreas nebo ledviny, následkem vnitřního krvácení, degenerace mozku nebo alkoholové otravy. Hraje též významnou roli jako jeden z hlavních faktorů při úrazech, dopravních nehodách, sebevraždách a násilnostech.

Závislost na alkoholu rozhodně není méně závažná než závislost na jiných návykových látkách a její prevence i léčba je velmi obtížná. Fyzické symptomy alkoholové abstinence vypadají podobně jako symptomy abstinence heroinové. Tyto abstinenční příznaky mohou sahát od pocitů podrážděnosti a celkového neklidu až po třes a intenzivní úzkost. V některých případech se dostavuje zmatenost, halucinace a křeče.

Léčba alkoholizmu je složena z několika prvků. Kromě psychiatricko-psychologické pomoci a zdravotně-sociální péče bývá nezbytná i farmakoterapie, která se zaměřuje zejména na odstranění výše zmíněných abstinenčních příznaků a na potlačování chuti pít alkohol, včetně drastického „znechucování“ konzumace alkoholu (např. disulfiram). Podle posledních fytofarmakologických výzkumů by jako doplňková terapie mohly pomoci i některé léčivé rostliny nebo látky z nich izolované.

Podobný účinek jako disulfiram má koprin, který je obsažen v houbách rodu

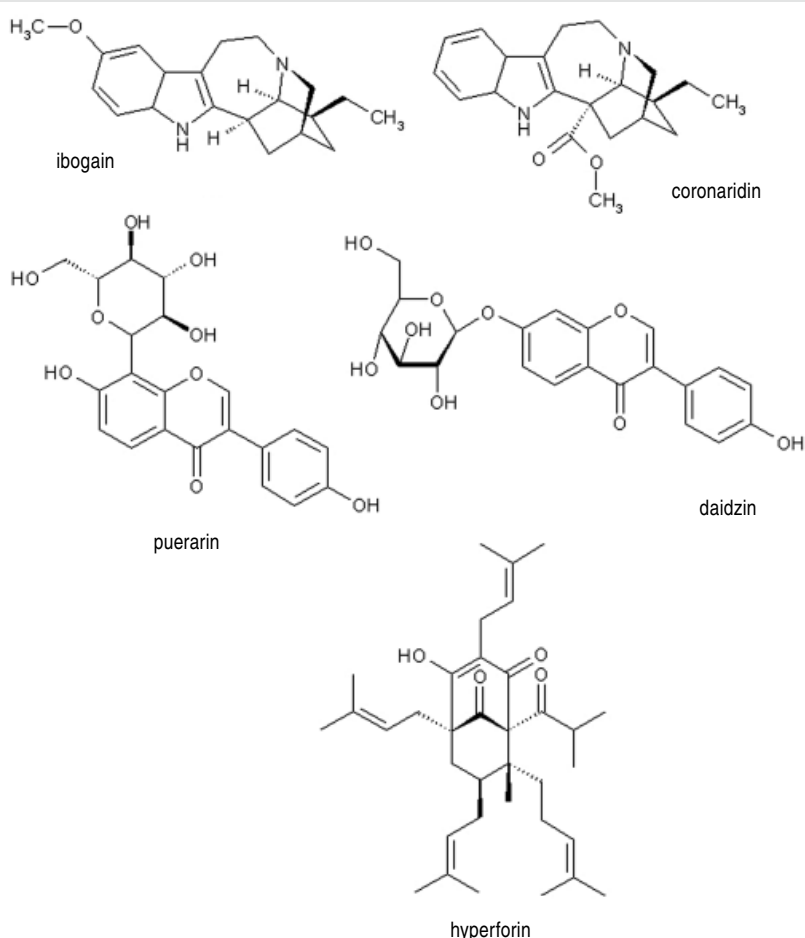
Coprinus. Z tohoto důvodu se terapeuticky nepoužívá (13, 18).

Daleko perspektivnější přírodní látkou je ibogain, alkaloid izolovaný z kořene afrického keře *Tabernanthe iboga*. Je to látka s psycho-stimulačním účinkem, odstraňuje pocity únavy, hladu a žízně. Ve vyšších dávkách může působit až halucinogenně. Díky těmto vlastnostem je známa od pradávna, ale teprve v posledních letech je tato látka považována za schopnou léčit závislost na opiátech, simulantech, nikotinu a alkoholu (5). Vlastní závislost totiž ibogain nevyvolává, a tak se uvažovalo o jeho použití při tzv. substituční terapii. V preklinických testech na potkaních se sice tato jeho schopnost potvrdila, zároveň ale byla objevena jeho neurotoxicita projevující se degenerací Purkyňových buněk v mozku (11). Pro tyto vedlejší účinky se ibogain nedá použít u člověka.

Z kůry kořene *Tabernanthe iboga* byly později izolovány i další alkaloidy, z nichž některé (např. coronaridin, albifloranin, 18-methoxycoronaridin) se ukázaly být netoxické, bez vlastního psychofarmakologického efektu, avšak se zachovanou schopností potlačovat chuť na

Coprinus (Hnojník). Je to adukt aminokyseliny glutaminu, po jehož hydrolyze se uvolňuje 1-aminocyklopropanol, který stejně jako disulfiram inaktivuje jaterní acetaldehyddehydrogenázy. Při současném podání alkoholu se tedy hromadí acetaldehyd a způsobuje velmi nepříjemné stavy. Narozdíl od disulfiramu se reakce objeví později, až po 0,5–2 h od poží-

Obrázek 1. Alkaloidy



drogu či alkohol (3). Jejich mechanismus účinku pravděpodobně spočívá ve snižování hladiny extracelulárního dopaminu v části mozku zvané *nucleus accumbens* (16). To je oblast vnitřního mozku s centry pro pocity libosti. Tento systém je důležitý, protože zajišťuje pocit uspokojení při činnostech, jako je jídlo, sex, nebo při úspěchu ve sportu a při práci. Je to také místo, na které má alkohol a drogy excitační vliv.

Účinek těchto alkaloidů zřejmě také souvisí s bloádou NMDA receptorů nervových buněk, což jsou receptory, jejichž nadměrná aktivace vede ke vzniku degenerativních poruch mozku (8, 12). Jako antagonisté NMDA receptorů mohou představovat terapeutický potenciál jak pro léčbu alkoholizmu, tak dalších onemocnění vykazujících různé formy neurodegenerace (včetně např. Alzheimerovy demence). Jako další možnost působení je uváděna afinita ibogainu a jeho derivátů k opioidním receptorům (12). Přesnější mechanismus působení ovšem ještě není znám.

***Pueraria lobata* (Fabaceae)** zvaná „kudzu“ začíná pronikat jako potravinový doplněk i do našich lékáren. Tradiční čínská medicína využívala této rostliny k potlačení účinků alkoholu, při bolestech hlavy, jako antiemetikum

a antipyretikum. Na laboratorních zvířatech navyklých na alkohol bylo prokázáno, že extrakt z kořene této rostliny snižuje dobrovolný příjem alkoholu. Za účinek jsou pravděpodobně zodpovědné isoflavonoidní glykosidy daidzin a puerarin (6, 7).

Kromě potlačení „chuti na alkohol“ mají tyto isoflavonoidy i další účinky. Předem podaný daidzin i puerarin snižují hladinu alkoholu v krvi, a to díky zpomalení přestupu alkoholu přes membrány střeva. Daidzin navíc zkracuje dobu spánku navozenou alkoholem. To pravděpodobně souvisí s jeho silnými antioxidačními vlastnostmi, protože vitamin E a další antioxidanty mají obdobné účinky (19).

Dále bylo zjištěno, že puerarin a daidzin se váží na acetaldehyddehydrogenázu (zejména ALDH-1) a reverzibilně ji inhibují. Tím přímo vstupují do metabolismu alkoholu (6).

Je zajímavé, že celý glykosid je účinnější než příslušný aglykon. Cukerná složka zřejmě zlepšuje rozpustnost a absorpci. U puerarinu je, na rozdíl od daidzinu, cukerná složka navázána C-C vazbou, a je proto stabilnější vůči hydrolýze v gastrointestinálním traktu.

Puerarin je z obou isoflavonoidů perspektivnější i proto, že nemá vedlejší phytoestrogenní účinky (9).

Další rostlinou použitelnou při léčbě alkoholizmu je třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Tato rostlina je známa pro svůj antidepresivní účinek. Tento její účinek byl velmi intenzivně zkoumán a ukázalo se, že třezalka je velmi perspektivní pro léčbu lehkých a středních depresí (5). Účinek extraktu z této rostliny je dokonce srovnatelný s antidepresivy imipraminem a fluoxetinem (2).

Vztah mezi depresemi a alkoholizmem je velmi blízký. Mají podobnou patofyziologii – poruchy v produkci a metabolismu neurotransmiterů na nervových synapsích CNS. Proto byl oprávněný předpoklad, že antidepresivně působící třezalka bude mít vliv i na příjem alkoholu (4). Látky v ní obsažené zvyšují množství serotoninu, dopaminu a norepinefrinu v mozku pravděpodobně tím, že inhibují jejich zpětné vychytávání a inhibují rovněž monoaminoxidasy, což jsou enzymy hrající významnou roli při jejich degradaci. Látky z třezalky zřejmě též stimulují opioidní sigma receptory v CNS. Mají též afinitu ke GABA receptorům a tedy mírný anxiolytický účinek (5).

V pokusech na potkaních se ukázalo, že extrakty z třezalky snižují příjem alkoholu u zvířat navyklých na alkohol. Bylo též zjištěno, že kromě tohoto centrálního působení třezalkový extrakt snižuje hladinu alkoholu



v krvi, podobně jako výše zmíněný daidzin. Za účinek je zodpovědný zejména prenylovaný floroglucinový derivát hyperforin.

Pozitivní účinky třezalky spočívají též v tom, že její dlouhodobé podávání nevede ke vzniku tolerance jako je tomu u syntetických léčiv používaných v terapii drogových závislostí (naltrexon). Navíc kombinace těchto syntetických léčiv a třezalkového extraktu působí synergicky a účinek je znásoben. Nevýhodou je, že hyperforin, jakožto hlavní účinná látka, je poměrně nestabilní a obtížně se izoluje. Jako nežádoucí účinek třezalky je často uváděna fototoxická kožní reakce. Nežádoucí účinky a jejich závažnost jsou však daleko menší než u syntetických antidepresiv (15, 17).

Pro úplnost je třeba zmínit ještě dvě rostliny, jejichž vliv na příjem alkoholu byl zkoumán zatím jen okrajově. Jedná se o **Panax**

ginseng (žen-šen) a **Salvia miltiorrhiza**. Extrakty z těchto rostlin zatím neznámým mechanismem snižují absorpci alkoholu z gastrointestinálního traktu, a tím snižují celkovou hladinu alkoholu v krvi (1, 10).

Existuje též celá řada přírodních látek, které zmírňují nežádoucí účinky alkoholu, zejména tzv. „kocovinu“. Ty však již překračují rámec tohoto článku, protože na samotný příjem alkoholu nebo na alkoholismus nemají vliv. Možná dokonce svým účinkem dobrovolný příjem alkoholu mírně zvyšují, jelikož potlačují jeden z důležitých psychologických faktorů – totiž obavu z následků nadměrného pití.

Závěrem lze říci, že nejperspektivnější rostlinou z výše zmíněných je asi třezalka tečkovaná. Výzkum jejich účinků, zejména těch antidepresivních, už velmi pokročil. Díky klinickým studiím je dobře známa i její toxicita a nežádoucí účinky.

A ty nejsou, ve srovnání s jinými antidepresivy, velké. I když byl její vliv na příjem a metabolismus alkoholu poznáván zatím jen na laboratorních zvířatech, je jasné, že probíhá několika vzájemně se doplňujícími mechanismy. Zbývá zjistit „antialkoholový“ účinek třezalkového extraktu na člověka, a také efekt jednotlivých izolovaných obsahových látek, hlavně hyperforinu.

Perspektivní jsou též deriváty ibogainu a isoflavonoidy z *Pueraria lobata*, ale výzkum jejich vztahu k alkoholu je na samém začátku.

Autoři tímto děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM0021620822.

Mgr. Jan Martin, Ph.D.

Katedra farmakognosie

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

e-mail: jan.martin@faf.cuni.cz

Literatura

- Colombo G, Agabio R, Lobina C. *Salvia miltiorrhiza* Extract Inhibits Alcohol Absorption, Preference, and Discrimination in sP Rats. *Alcohol* 1999; 18: 65–70.
- De Vry J, Maurel S, Screiber R, et al. Comparison of Hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. *Eur. Neuropsychopharm.* 1999; 9: 461–468.
- Glick SD, Kuehne ME, Raucci J, et al. Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Res.* 1994; 657: 14–22.
- Höschl C. Theorie deprese. *Psychiatrie* 1998; 2: 78–85.
- Kasper S. Hypericum perforatum – a Review of Clinical Studies. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 51–55.
- Keung WM, Vallee BL. Daidzin and daidzein suppress free-choice alcohol intake by Syrian golden hamsters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 10008–10012.
- Keung WM, Vallee BL. Kudzu root: an ancient chinese source of modern antidipsotropic agents. *Phytochemistry* 1998; 47: 499–506.
- Lager RT, Skolnick P, Bertha CM, et al. Structurally modified ibogaine analogs exhibit differing affinities for NMDA receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 309: 159–165.
- Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of Ginseng on Plasma Levels of Ethanol in the Rat. *Planta Med.* 1993; 59: 17–19.
- Lee YW, Cook CE, Fang Y, et al. Application of analytical high-speed counter-current chromatography to the isolation of bioactive natural products. *J. Chromatogr. A* 1989; 477: 434–438.
- O'Hearn E, Molliver ME. Degeneration of purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience* 1993; 53: 303–310.
- Paškulin R, Jamnik P, Živin M, et al. Ibogaine affects brain energy metabolism. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 552: 11–14.
- Persson H. Mushrooms. *Medicine* 2003; 31: 61–63.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Lee YW. Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol preferring rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1995; 52: 615–620.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, et al. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003; 75: 593–606.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, et al. Attenuation of Alcohol Consumption by a Novel Nontoxic Ibogaine Analogue (18-Methoxycoronaridine) in Alcohol-Preferring Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1997; 58: 615–619.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, et al. Attenuation of alcohol intake by the extract of Hypericum perforatum (St John's Wort) in two different strains of alcohol preferring rats. *Alcohol Alcohol.* 1999; 34: 699–705.
- Wiseman JS, Abeles RH. Mechanism of inhibition of aldehyde dehydrogenase by cyclopropanone hydrate and the mushroom toxin coprine. *Biochemistry* 1979; 18: 427–435.
- Xie CL, Lin RC, Antony V, et al. Daidzin an antioxidant isoflavonoid decreases blood alcohol levels and shortens sleep time induced by alcohol intoxication. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994; 18: 1443–1448.
- Kasper S. Hypericum perforatum – a Review of Clinical Studies. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 51–55.
- De Vry J, Maurel S, Screiber R, et al. Comparison of Hypericum extracts with imipramine and fluoxetine in animal models of depression and alcoholism. *Eur. Neuropsychopharm.* 1999; 9: 461–468.
- Höschl C. Theorie deprese. *Psychiatrie* 1998; 2: 78–85.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Perfumi M, et al. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003; 75: 593–606.
- Rezvani AH, Overstreet DH, Yang Y, et al. Attenuation of alcohol intake by the extract of Hypericum perforatum (St John's Wort) in two different strains of alcohol preferring rats. *Alcohol Alcohol.* 1999; 34: 699–705.
- Colombo G, Agabio R, Lobina C. *Salvia miltiorrhiza* Extract Inhibits Alcohol Absorption, Preference, and Discrimination in sP Rats. *Alcohol* 1999; 18: 65–70.
- Lee YJ, Pantuck CB, Pantuck EJ. Effect of Ginseng on Plasma Levels of Ethanol in the Rat. *Planta Med.* 1993; 59: 17–19.