

Poskytne kořen harpagofytu dobře zavedené léčivo?

Luděk Jahodář

Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Katedra farmaceutické botaniky a ekologie

Čertův spár, harpagofyt poléhavý, je prvkem tradiční jihoafrické medicíny. Od 70. let minulého století pronikl i do evropské oficiální medicíny, v současnosti je kořen rostliny drogou Evropského lékopisu. Široký rozsah terapeutických indikací tradiční medicíny je sledován moderními farmakognostickými a farmakologickými metodami včetně metod klinického zkoušení. Jednoznačné potvrzení protizánětlivého a analgetického účinku deklarovaného etnofarmakologickými daty vyžaduje další studie. EMA monografie zatím drogu hodnotí jako tradiční rostlinné léčivo pro terapii poruch zažívání a mírné bolesti kloubů. Článek shrnuje současné znalosti o droze a jejich obsahových látkách, především iridoidu harpagosidu, a naznačuje cestu dalšího zkoumání potvrzujícího její medicínskou hodnotu.

Klíčová slova: *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, čertův spár, harpagosid, analgetický účinek, protizánětlivý účinek, digestivum, osteoarthritis, tradiční rostlinné léčivo.

Will be *Harpagophytum* root source of a well-established drug?

Devil's claw, *Harpagophytum procumbens* or *H. zeyheri*, is the element of traditional South African's herbal medicine. Since 70. years of last century the drug penetrated into European official medicine, the root of the plant is currently the drug of the European Pharmacopoeia. A broad spectrum of therapeutical indications of traditional medicine is verified by modern pharmacognostic and pharmacologic methods including methods of clinical assessment. The definite confirmation of ethnopharmacologically declared anti-inflammatory and analgesic effects demands supplementary studies. EMA Community Monograph evaluated the drug as Traditional herbal medicinal product suitable for therapy of digestive disorders and minor articular pain. This article summarizes of contemporary knowledge of the drug including its metabolites (specially harpagoside) and proposes new investigations confirming its medicinal value.

Key words: *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, Devil's claw, harpagoside, analgetic effect, anti-inflammatory effect, digestive, osteoarthritis, traditional herbal drug.

Prakt. Lékáren. 2013; 9(6): 243–246

Vydáním komunitární monografie EMEA (EMA) „*HARPAGOPHYTUM PROCUMBENS* DC. AND/OR *HARPAGOPHYTUM ZEYHERI* DECNE, RADIX“ v roce 2008 byla ukončena široká kompilace všech dostupných poznatků o farmakobotanické a farmakologické hodnotě této drogy. V závěru monografie European Medicines Agency zařazuje drogu jako „Traditional herbal medicinal product“ – tradiční rostlinné léčivo, s terapeutickou indikací – pro méně intenzivní bolesti kloubů a mírné zažívací potíže, jako jsou nadýmání, plynatost a ztráta chuti (1).

Droga získala statut lékopisné drogy v České republice zařazením do ČL 97 převzetím z Eur.Ph.3 (2). V Evropě byl první léčivý přípravek autorizován v Německu v roce 1978. V době schválení monografie EMEA byla již droga v belgických, dánských, francouzských i maďarských přípravcích. U nás v současnosti jako volně prodejné přípravky se nabízejí Arkokapsle Harpagofyt ležatý, Swiss ochrana kloubů regenerační, Vital Harpago, Flexiharpan a droga je také součástí řady složených přípravků. Na světovém trhu je nabízeno několik stovek kombinací drog zahrnující harpagofyt.

Od roku 1987 do roku 2007 byla vypracována řada studií hodnotících především biologickou

aktivitu obsahových látek drogy. Studie pracovaly s komplexními extrakty, standardizovanými směsmi iridoidních glykosidů i jednotlivými izolovanými látkami. Zaměření na tento typ metabolitů mělo podstatu ve výsledcích prvotních farmakognostických studií vedoucích k hypotéze, že široké léčebné použití vycházející z tradiční medicíny je dáno vysokým obsahem iridoidních glykosidů (harpagosidu a jeho derivátů). Avšak mnohé výsledky recentních fytofarmakologických studií nejsou v tomto smyslu tak přesvědčivé.

Neklinická data

Farmakobotanická charakteristika

Mateřská rostlina drogy je druh *Harpagophytum procumbens* (Burch.) DC. ex Meisn. nebo *Harpagophytum zeyheri* Decne. z čeledi Pedaliaceae. Český odborný název je harpagofyt poléhavý (což je výstižnější druhové označení než ležatý), resp. h. Zeyherův z čeledi sezamovitých, častým lidovým názvem je „čertův spár“.

Rostlina je původní na africkém kontinentu mezi 15° a 30° jižní šířky. Roste na písčitých půdách Kalahari a savanách Botswany, Namibie a Kapské provincie. Rostlina má charakteristický

habitus tvořený vytrvalou plazivou lodyhou vyrůstající z hlízovitého masitého oddenku. Listy jsou šedozelené, nepravidelně dělené do několika laloků. Trubkovité květy jsou žluté a fialové nebo celé fialové. Charakteristické plody tvoří dřevnaté tobolky s dlouhými rameny s ostrými hákovitými trny a dvěma vzpřímenými trny na vrchní části. Drogou je masitá kořenová hlíza (sekundární zásobní kořen) dosahující velikosti až 25 × 6 cm a váhy 500 g. Hlíza je v čerstvém stavu rozřezána na drobné části nebo suchá rozpráškována. Drogou by neměly znehodnocovat primární kořeny (3–5).

Fytochemická charakteristika

Hlíza je bohatá na mono- a oligosacharidy s převahou stachyózy. Obsahuje volné a konjugované fytosteroly, pentacyklické triterpeny (ursany a oleanany), aminokyseliny, flavonoidy, fenolové kyseliny a fenolové glykosidy (verbascosid a isoacteosid), stopy harpagochinonů. Biologická aktivita se do nedávna zcela bezvýhradně přičítala obsahu iridoidních glykosidů. Jejich aglykonem je monoterpen uspořádaný v cyklopentanopyranový kruhový systém, který je dále charakteristicky substituovaný

(8 β -oxy-8 α -methyl-). Pro iridoidy harpagofytu je typická tvorba esterů s kyselinami skořicovou a *p*-kumarovou (harpagosid, procumbid). Někdy vytváří oxiranový kruh v polohách 7 a 8 (procumbid). Základní látkou skupiny je nees-terifikovaný harpagid, nicméně největší podíl jeho derivátů patří harpagosidu. Lékopis vyžaduje nejméně 1,2% harpagosidu v suché droze. Obecnou vlastností iridoidních glykosidů je jejich nestabilita v kyselém prostředí a v prostředí hydroláz i oxidáz (5, 6).

Etnofarmakologické údaje

Droga je v tradiční medicíně národů žijících v přirozených biotopech mateřské rostliny používána v hojivých mastech při poranění či onemocnění kůže. Sušený kořen je aplikován obecně pro zmírnění bolesti, dále při těhotenském diskomfortu, artritidě, alergiích, dně, bolesti svalů, ústřelu, zánětu šlach, migréně, metabolických poruchách, při onemocnění ledvin, močového měchýře, jater a žlučníku a také jako digestivum (5).

Farmakodynamika (experimentální farmakologie)

V letech 1994–1997 byly publikovány výsledky biologických zkoušek sledujících **analgetický účinek** drogy – použity byly vodné extrakty s obsahem 1,5 až 2,2% harpagosidu a také čistý izolovaný harpagosid. Jako modelová zvířata byly použity myši. Bolest byla iniciována chemicky intraperitoneální aplikací kyseliny octové (writhing test) nebo termicky (hot plate test). Testované vzorky byly podávány též intraperitoneálně (i. p.) v různých dávkách a porovnávány s účinky acetylsalicylové kyseliny a morfinu sulfátu. Aplikované vzorky byly také podrobeny vlivu kyselého prostředí (*in vitro*) před i. p. podáním. Závěry experimentů lze shrnout: vzorky z harpagofytu mají periferní analgetické vlastnosti po intraperitoneálním podání. Zdá se, že v analgetickém efektu jsou zapojeny i jiné látky než pouze harpagosidové deriváty. Tyto látky nejsou doposud popsány. Účinné dávky extraktu nejsou jednoznačně definovány, protože lze těžko zaručit stejné chemické složení extraktu. Vliv kyselého prostředí (žaludeční šťávy) na extrakt, při případném perorálním podání, by mohl redukovat analgetický účinek drogy (7–9).

Od roku 1970 se objevují práce sledující **efekt protizánětlivý**. Použity byly zvířecí modely pro ovlivnění tvorby otoku vyvolaného karagenem, otoku indukovaného forbolovým derivátem (TPA) a tvorba granulomu indukovaného krotonovým olejem. Pokusy byly provádě-

ny na myších a potkanech. Testovanými vzorky byly vodné extrakty standardizované na obsah harpagosidu (obvykle s obsahem 1,8 až 2,2%) a izolovaný harpagosid (a jiné jeho deriváty). Referenčními látkami byly indomethacin nebo fenylobutazon. Vzorky byly aplikovány v různých dávkách perorálně, intraperitoneálně a topicky. Izolované látky – harpagosid (20 mg/kg), harpagogenin (20 mg/kg) – v těchto testech prokazovaly signifikantní pozitivní efekt pouze v inhibici produkce exsudátu, hmotnosti granulomu a granulaci tkáně. Vodné extrakty drogy byly testovány na inhibici karagenové indukce edému po aplikaci intraperitoneální a perorální. Byly obvykle podávány před aplikací karagenu (pre-treatment). Při lokálním otoku došlo k inhibici (38 až 72%) závislé na dávce (100, 200, 400 mg suchého extraktu/kg i. p.) v porovnání s indomethacinem (2,5 až 10 mg/kg). Bylo však opět prokázáno, že kontakt extraktu s kyselým prostředím modelové žaludeční šťávy snižoval protizánětlivý efekt drogy. Lze předpokládat, že extrakt je částečně deaktivován i v žaludeční šťávě a jeho účinnost bude efektivnější při parenterálním nebo sublinguálním podání. Autoři jiné studie konstatují, že při perorální aplikaci vodného extraktu nebyl antiflogistický efekt v porovnání s indomethacinem nebo acetylsalicylovou kyselinou prokázán ani v rozsahu dávek 100–6 000 mg extraktu/kg (9–11).

Suspence práškové drogy v arabské gumě vykazovala pozitivní inhibici adriamycinového edému, která se projevila pět dní od aplikace p. o. při dávce 37 mg/kg. Nebyl však provázen účinkem antioxidačním. V testu z roku 1978 byl prokázán významný inhibiční efekt v granuloma testu po perorální aplikaci vodného extraktu (2,7% harpagosidu) po dobu 11 dní (v dávkách 20 a 200 mg/kg) (12, 13).

Studium protizánětlivého účinku odkrylo několik nejasností. Izolované iridoidní glykosidy nevykazovaly účinek (nebo velmi malý). Naopak vodný extrakt po intraperitoneální aplikaci efekt v karagenovém testu prokazoval (7, 9, 14, 15). Co je tedy účinnou složkou? Jak perorální podání drogy (průchod žaludečním prostředím) ovlivňuje farmakologickou aktivitu obsahových látek?

Mechanismus působení byl badateli v letech 1983–2005 sledován testy ovlivňujícími metabolismus kyseliny arachidonové harpagosidem (inhibice eicosanoidů) s nejednoznačnými výsledky ve prospěch inhibice COX-2 (izoformy cyklooxygenázy uplatňující se při zánětu) a NOS (syntázy NO, jejího inducibilního typu podílejícího se na patogenetice zánětu). Také zvýšení syntézy TNF- α (enzymu produkovaného makrofágy,

působícího protizánětlivě) harpagosidem a jeho aglykonem není jednoznačně potvrzeno dalšími studiemi. Při zkoumání inhibice aktivity lidské leukocytové elastázy byl prokázán signifikantnější efekt 2,6 – diacetylacteosidu a isoacteosidu než derivátů harpagosidu. Po několikadenní aplikaci ethanolového extraktu byla zjištěna významná antioxidační aktivita včetně inhibice lipidové peroxidace (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Další studie z období 80. let prokázaly na potkaním a králičím srdci antiarytmogenní efekt verapamilového typu. Pravděpodobně jde o ovlivnění průniku vápníku do buněk myokardu složkami extraktu (23, 24). Bohužel nedostatek dalších výsledků a nestandardnost použitých testů vedly spíše k varování před použitím drogy u kardiaků než k doporučení pro léčbu arytmií.

Farmakokinetika

Dvě farmakokinetické studie jsou publikovány v letech 1983 a 1999 (8, 25). Obě studie sledovaly kinetiku harpagosidu a jeho geninu harpagidu, v který se v kyselém prostředí žaludku rozkládá. Nicméně tento aglykon je velmi reaktivní a *in vivo* se rychle váže na proteiny. V jiné práci byl sledován proces metabolizace tří iridoidních glykosidů (*in vitro*) lidskými intestinálními bakteriemi. 17 kmenů z 18 použitých přeměnilo harpagosid v aukubin (iridoidní glykosid charakteristický pro jitrocel). Více informací o kinetice není známo, nicméně i tato zjištění podporují farmakodynamické závěry, že protizánětlivý a analgetický účinek závislý na iridoidních glykosidech je významně redukován při perorální aplikaci.

Toxikologie

Akutní orální a intravenózní maximální subletální dávka (LD₀) vodných, methanolových a butanolových extraktů drogy u myši byla větší než 4,6 g/kg, resp. 1,0 g/kg. Čištěný extrakt obsahující 85% harpagosidu vykazoval akutní perorální LD₀ větší než 4,6 g/kg a akutní i. v. LD₀ a LD₅₀ 395 mg/kg, resp. 511 mg/kg (13). Tyto údaje svědčí o nízké akutní toxicitě. Údaje o subchronické a chronické toxicitě nejsou známy. Žádný hepatotoxický efekt nebyl dosud prokázán (16). Genotoxicita, karcinogenita a reprodukční toxicita nebyly studovány.

Klinická farmakologie

V průběhu 20 let přelomu století bylo publikováno více jak dvacet klinických studií typu randomizovaných kontrolovaných slepých, ale také otevřených studií. Některé byly dvojité slepé, kontrolované placebem či standardní lé-

čivou látkou (Tramadol, Diacerhein, Doloteffin, Vioxx, Allya, Voltaren aj.). Droga byla aplikována jako suchý vodný extrakt v širokém rozsahu dávkování (100 až 2 400 mg/den) přepočítané na obsah harpagosidu. Cílené diagnózy byly akutní bolesti dolního úseku páteře, osteoarthritis, bolesti kolen nebo kyčlí, degenerativní změny pohybového aparátu, záněty a otoky různého původu. V době kompilace komunitární monografie byly známy výsledky 20 studií, z nich deset bylo double-blind, randomizovaných, kontrolovaných standardními látkami (26–33, aj.). Velmi pozitivně pro práškovanou drogu (2 610 mg/den) ve smyslu účinnosti a bezpečnosti vyzněla studie Chantreho (34). Byla to dvakrát zaslepená, randomizovaná, multicentrická studie srovnávající účinnost drogy se standardním léčivem – diacerheinem, kdy statisticky významnější účinnost a větší bezpečnost byly prokázány u harpagofytu. Přesto zůstala ještě řada nejasných odpovědí – skutečný potenciál účinnosti při terapii uvedených onemocnění, bezpečnost v dlouhodobějším užívání, nepřesné dávkování bez znalosti nejnižší účinné koncentrace, nejednotnost a ne zcela aktuálnost vybraných endpointů hodnocení účinnosti v léčbě osteoarthritis a bolestí dolního úseku zad, ne vždy bylo použito placebo aj.

Droga vykazuje i další vlastnosti

Využitelná terapeutická aktivita

Vzhledem ke své hořkosti (harpagosid je extrémně hořká látka) droga stimuluje sekreci žaludeční šťávy a působí cholereticky, je tradičně doporučována jako digestivum (35, 36).

Byl prokázán signifikantní antikonvulzivní efekt suchého vodného extraktu (50–800 mg/kg) proti agens vyvolávající křeče (pikrotoxin) ve srovnání se standardními antikonvulzivem (diazepam) (37).

Interakce s léčivými látkami (38, 39)

Interakce s jinými léčivy popsány v předběžných testech spočívají v inhibici společných izoenzymů metabolizujícího cytochromu P 450. Jednalo se o CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4, které metabolizují léčiva ovlivňující protonovou pumpu, nesteroidní protizánětlivé přípravky, antimykotika ketokonazolového typu apod. Tyto interakce nebyly však zatím u lidí popsány.

In vitro byla prokázána inhibice multi-drug transportního proteinu – P-glukoproteinu. Z toho vychází úvaha o ovlivnění biodostupnosti řady významných léčivých látek (etoposid, taxol, vinblastin, ketokonazol, kortikosteroidy aj.).

U lidí léčených warfarinem je třeba provést úpravu dávkování, droga vykazuje antikoagulační efekt.

Kontraindikace (38)

Droga není doporučována u kardiaků, hypertenzních a hypotenzních pacientů. Vliv na kardiovaskulární systém byl prokázán (viz výše). Droga má hypoglykemický efekt, u diabetiků obvykle vyžaduje úpravu dávkování základních léků (inzulinů, perorálních antidiabetik). Droga způsobuje zvýšenou sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Mohla by negativně ovlivnit žaludeční a dvanáctníkový vřed. Důkazy o kontraindikacích nejsou jednoznačné a nejsou potvrzené dalšími studiemi.

Závěr

Kořen harpagofytu, jeho extrakty nebo jiné formy zpracování, představují klasická fytofarmaka se všemi vlastnostmi, které tuto skupinu tradičních léčiv definují. Účinnou látkou je celý extrakt či jinak upravená droga, jejichž jednotlivé složky podílející se na účinku nelze deklarovat. Fytofarmaka působí komplexem obsahových látek. Jejich standardnost lze zaručit pouze správnými operačními postupy při výrobě přípravku a jeho fytoekvivalencí.

Budeme-li důvěřovat etnofarmakologickým údajům, pak musíme připustit, že přes značné úsilí prokázat moderními metodami experimentální a klinické farmakologie jimi deklarované efekty, zůstávají mnohé z nich stále neověřené a diskutabilní.

Zůstávají nám témata pro pokračující diskuzi o využití drogy v terapii a směry pro její další výzkum obsahových látek včetně biologické aktivity, obojí jsou v předcházejícím textu naznačeny a zde shrnuty:

Lze jednoznačně z metabolomu rostliny vyjmout analgeticky a protizánětlivě účinnou složku?

Je-li to harpagosid (jak se obecně předpokládá, včetně ČL 2009), pak je nutné připustit, že perorální podání bez patřičné technologické úpravy by bylo nevhodné, neboť kyselé prostředí žaludku jej může rozkládat (viz obecné chemické vlastnosti těchto glykosidů) na neúčinné deriváty. I když i proti této úvaze existují kontroverzní tvrzení o pomíjivém vlivu žaludečního pH na drogu.

Je harpagosid natolik farmaceuticky zajímavá molekula, že stojí za to polosyntetickou či biotechnologickou úpravou eliminovat nežádoucí vlastnosti?

Určitý efekt analgetický a antiflogistický projevující se i po perorální aplikaci vodného

extraktu je možné očekávat od jiných složek extraktu – fenolových glykosidů, flavonoidů či chinonů. Studium dalších metabolitů rostliny není dosud dokončeno.

V publikovaných výsledcích výzkumu nebyla dostatečně řešena otázka biodostupnosti účinných složek včetně harpagosidu. Bylo provedeno pouze *in vitro* studium uvolňování látek extraktu z přípravku aplikovaného na kůži (40).

Akutní toxicita drogy (LD_{50} a LD_{50}) i izolovaného harpagosidu je velmi nízká, chybí však údaje o subchronické a chronické toxicitě. Genotoxicita, karcinogenita a reprodukční toxicita nebyly studovány.

Některé protikladné výsledky a dosud nevysvětlené metabolické interakce organismu člověka (modelového zvířete) s drogou a jejími obsahovými látkami včetně neznámé biodostupnosti na jedné straně a bohatství poznatků tradiční medicíny i část jednoznačně pozitivních výsledků farmakologických studií na straně druhé, vedlo Evropskou Komisi k zařazení drogy do kategorie „tradičních rostlinných léčiv“. Případné uvedení iridoidního glykosidu harpagosidu do pozice „well-established léčiva“ pro protizánětlivé a analgetické indikace představuje však ještě další výzkumnou práci.

Vypracování článku bylo podpořeno firmou Expharma s. r. o., Praha

Literatura

1. Community Herbal Monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne, Radix. In EMEA Monographs: London 2008.
2. Český Lékopis 2009. Doplněk 2011. Praha: Grada, 2011: 5841–5842.
3. British Herbal Compendium 1992; vol 1: Boumemouth, UK; British Herbal Medicine Association, 1992: 78–80.
4. Jahodář L, Melicharová E, Potrusilová D. Makroskopický a mikroskopický atlas drog. Brno: IDVPZ, 1999: 178.
5. Van Wyk B-E, van Oudtshoorn B, Gericke N. Medicinal Plants of South Africa. Pretoria: Briza, 1997: 304.
6. Jahodář L. Rostlinné iridoidní sloučeniny. Farm. Obzor 1978; 47: 353–364.
7. Baghdikian B, Lanthers MC, Fleurentin J, et al. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of Harpagophytum procumbens and Harpagophytum zeyheri. Planta Med 1997; 63: 171–176.
8. Baghdikian B, Guiraud-Dauriac H, Ollivier E, et al. Formation of nitrogen-containing metabolites from the main iridoids of Harpagophytum procumbens and H. zeyheri by human intestinal bacteria. Planta Med 1999; 65: 164–166.
9. Lanthers MC, Fleurentin J, Mortier F, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of Harpagophytum procumbens. Planta Med 1992; 58: 117–123.
10. Recio MC, Giner RM, Manez S, Rios JL. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. Planta Med 1994; 60: 232–234.
11. Eichler O, Koch C. Antiphlogistic, analgesic and spasmolytic effect of harpagoside, a glycoside from the root of Harpagophytum procumbens DC. Arzneimittelforsch 1970; 20: 107–109.

12. Jadot G, Lecomte A. Activité anti-inflammatoire d'Harpagophytum procumbens DC. Lyon médit. Méd Méd Sud-Est 1992; XXVIII: 29–31.
13. Erdős A, Fontaine R, Friehe H, et al. Beitrag zur Pharmakologie und Toxikologie verschiedener Extrakte, sowie des Harpagosids aus Harpagophytum procumbens DC. Planta Med 1978; 34: 97–108.
14. McLeod DW, Revell P, Robinson BV. Investigations of Harpagophytum procumbens (Devil's Claw) in the treatment of experimental inflammation and arthritis in the rat. Brit J Pharmacol 1979; 66: 140–141.
15. Soulimani R, Younos C, Mortier F, Derrieu C. The role of stomachal digestion the pharmacological activity of plant extracts, using as example extracts of Harpagophytum procumbens. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72: 1532–1536.
16. Whitehouse WL, Znamirowska M, Paul CJ. Devil's Claw (Harpagophytum procumbens): no evidence for anti-inflammatory activity in the treatment of arthritic disease. Can Med Assoc J 1983; 129: 249–251.
17. Jang MH, Lim S, Han SM, et al. Harpagophytum procumbens suppresses lipopolysaccharide-stimulated expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in fibroblast cell line L 929. J Pharmacol Sci 2003; 93: 367–371.
18. Loew D, Möllerfeld J, Schrödter A, et al. Investigations on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 356–364.
19. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF- α synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHap 69. Phytomedicine 2001; 8: 28–30.
20. Boje K, Lechtenberg M, Nahrstedt A. New and known iridoid- and phenylethanoid glycosides from Harpagophytum procumbens and their in vitro inhibition of human leukocyte elastase. Planta Med 2003; 69: 820–825.
21. Bhattacharya A, Bhattacharya SK. Anti-oxidant activity of Harpagophytum procumbens (Devil's claw). Brit J Phyt 1998; 5: 68–71.
22. Mousoard C, Alber D, Toubin MM, et al. A drug used in traditional medicine harpagophytum procumbens: no evidence for NSAID-like effect on whole blood eicosanoid production in human. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 1992; 46: 283–286.
23. Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, et al. A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. II. Cardiovascular activity. J Ethnopharmacol 1984; 11: 259–274.
24. de Pasquale RC, Busa G, Circosta C, et al. A drug used in traditional medicine: Harpagophytum procumbens DC. III. Effects on hyperkinetic ventricular arrhythmias by reperfusion. J Ethnopharmacol 1985; 13: 193–199.
25. van Haelen M. Aspects botaniques, constitution chimique et activité pharmacologique d'Harpagophytum procumbens. Phytotherapy 1983; 5: 7–13.
26. Chrubasik S, Künzel O, Tanner J, et al. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. Phytomedicine 2005; 12: 1–9.
27. Lienert A, Ruetten S, Kuhn M, Wartenberg-Demand A. A randomised, active-controlled, monocentric study of the herbal drug, Devil's claw (Harpagophytum procumbens) (ALLYA® tablets), Voltaren® and Vioxx® indicates equal efficacy in the treatment of patients with unspecific lumbar pain. Meeting abstract. 54. Jahrestagung der Norddeutschen Orthopädenvereinigung e.V. Hamburg 2005; 616–618.
28. Schmidt A, Berghol U, Schmidt E. Therapie der unspezifischen Lumbalgie mit Teufelskrallenwurzelextrakt – Ergebnisse einer klinischen Studie. Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of unspecific low back pain. Phys Med Rehab Kuror 2005; 15: 317–321.
29. Chrubasik S, Chrubasik C, Kunzel O, Black A. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin. Phytomedicine 2007; 14: 371–376.
30. Leblan D, Chantre P, Fournié B. Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four-month results of a prospective, multicenter, double-blind trial versus Diacerhein. Joint Bone Spine 2000; 67: 462–467.
31. Frerick H, Biller A, Schmidt U. Stufenschema bei Coxarthrose. Der Kassenarzt 2001; 5: 34–41.
32. Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of Harpagophytum Extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. Phytother Res 2001; 15: 621–624.
33. Chrubasik S, Künzel O, Tanner J, et al. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary Harpagophytum Extract Doloteffin® in patients with pain in the lower back, knee or hip. Phytomedicine 2002; 9: 181–194.
34. Chantre P, Cappelere A, Leblan D, Guédon D, Vandermander J, and Fournié B. Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus Diacerhein in treatment of osteoarthritis. Phytomedicine 2000; 7(3): 177–183.
35. Bisset NG, editor (translated from Wichtl M, editor. Teedrogen). Harpagophyti radix. In: Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Stuttgart, Medpharm, Boca Raton-London, CRC Press 1994: 248–250.
36. Zimmermann W. Pflanzliche Bitterstoffe in der Gastroenterologie. Z Allgemeinmed 1976; 54: 1178–1184.
37. Mahomed IM, Ojewole JAR. Anticonvulsant activity of Harpagophytum procumbens DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract in mice. Brain Res Bull 2006; 69: 57–62.
38. Devil's claw. Natural Medicines, Comprehensive Database. www.naturaldatabase.com.
39. Gordier W, Steenkamp W. Drug interactions in African herbal remedies. Drug Metabol Drug Interact 2011; 26: 53–63.
40. Piechota-Urbanská M, Kolodziejka J, Berner-Strzelczyk A. The application of Harpagophytum procumbens extract in anti-inflammatory preparations applied on skin produced on acrylic acid polymers base. Polim Med 2009; 39: 9–15.

Článek přijat redakcí: 9. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 14. 7. 2013

prof. RNDr. Luděk Jahodář, CSc.
Farmaceutická fakulta UK,
Hradec králové
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
jahodar@faf.cuni.cz

