



Co se ví o zázvoru

Jiřina Bartůňková, Milan Houška a Jan Tříška

Ústav imunologie 2. LF UK, Praha
Výzkumný ústav potravinářský Praha, v.v.i.
Ústav výzkumu globální změny AV
ČR, Brno/České Budějovice

Příroda versus chemie? Od přírody k chemii...

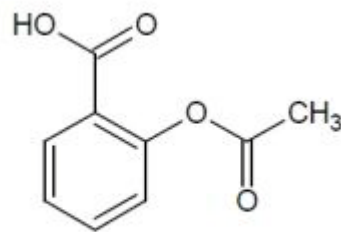


- ▶ **Přírodní produkty** hrály v medicíně významnou roli nejen v minulosti, ale **hrají** i v současnosti. Podle WHO je na počátku 21. století z 252 léků klasifikovaných jako základní léčiva 11% výhradně rostlinného původu. Až 80% světové populace užívá rostliny jako léky v primární péči (WHO Media Centre (2008)).
- ▶ **Syntetické produkty** odvozené od definovaných složek rostlin v řadě případů nahradily původní zdroje díky definovanému obsahu účinných látek a celkově levnější přípravě zaručující zejména **konzistentní a reprodukovatelnou kvalitu** konečného produktu.
- ▶ Kromě již dlouho existujících registrovaných léků je i v současné době celá řada látek rostlinného původu v různých stádiích klinického vývoje jako kandidáti nových léčiv.

Příklady léků z přírody

- ▶ **Kyselina acetylsalicylová** je derivát kyseliny salicylové, která je obsažena v **kůře vrby bílé** (latinsky *Salix alba* L.)
- ▶ Roku 1838 první izolace kyseliny salicylové

Kyselina acetylsalicylová je nejstarším synteticky připraveným léčivem (1899)
(Aspirin)



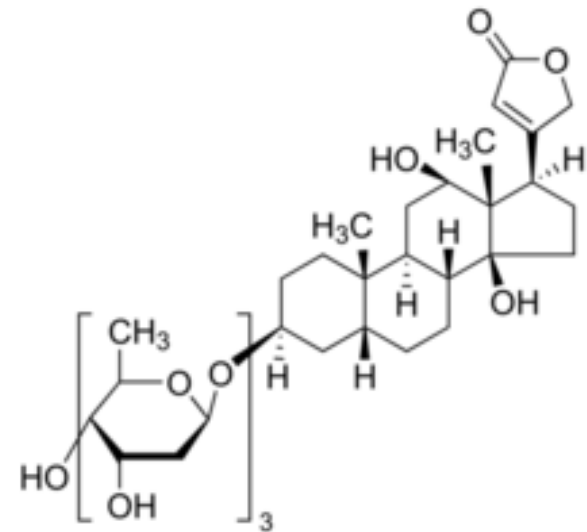
kyselina acetylsalicylová



Příklady léků z přírody

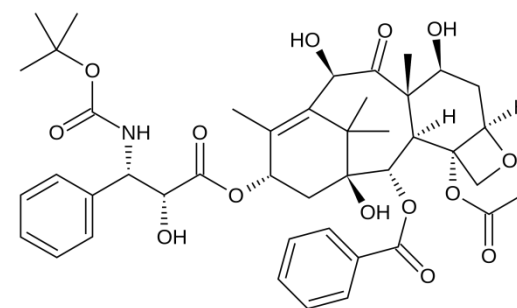


- ▶ Digoxin z Náprstníku *Digitalis lanata*
- ▶ Příznivý vliv digitalisu na „srdeční puls“ popsán v r. 1799
- ▶ V roce 1930 izolace digoxinu v čisté formě
- ▶ Smrtelná dávka pro člověka – dva snědené listy

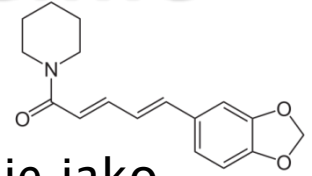


Příklady léků z přírody

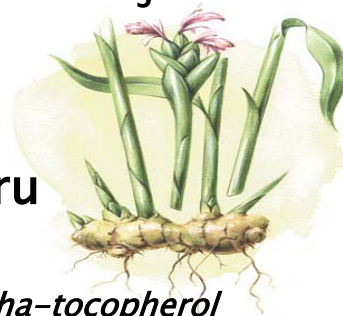
- ▶ Tis červený (*Taxus baccata*)
- ▶ Jedovatá celá rostlina – smrtelná dávka odvar z 50 g – 100g jehličí
- ▶ Z jehlic tisu se vyrábí cytostatikum **docetaxel** – léčba karcinomu prsu, plic, prostaty..
- ▶ Nejvíce jedovatý v lednu
- ▶ Nejméně škodlivý v květnu



Příroda versus chemie? Od chemie k přírodě ...



- ▶ Řada klinických studií, které testovaly izolované fytochemikálie jako např. α -tokoferol, β -karoten, neprokázaly účinek těchto komponent a některé naopak, jako např. β -karoten, měly spíše účinek opačný (zvyšoval riziko karcinomu plic u kuřáků) *.
- ▶ Rostliny jsou komplexní směsí stovek různých chemických látek. U mnoha z nich je léčebný účinek podmíněn aditivní nebo synergickou interakcí jednotlivých složek.
- ▶ Izolované produkty mohou účinnost ztrácet, případně působí až ve vysokých relativně toxických dávkách, zatímco kombinace nižších, netoxických dávek je účinnější.
- ▶ Proto se v současnosti **obrací zájem opět na celé rostliny** a zkoumají se různé postupy zpracování, při nichž by byla zachována komplexita všech účinných látek v optimálním složení.
- ▶ Z tohoto hlediska se velká pozornost věnuje například **zázvoru**



* Virtamo et al, JAMA 2008 (ATBC study, Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up).

Zázvor obecný (*Zingiber officinale*, Roscoe)

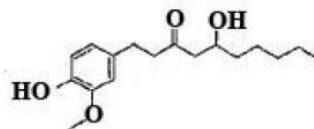
- ▶ je velmi stará kulturní rostlina, pocházející z jihovýchodní Asie. Ve volné přírodě se již téměř nenalézá a je pěstována záměrně.
- ▶ orientální medicína ji využívá tradičně k léčebným účelům již nejméně 2000 let.



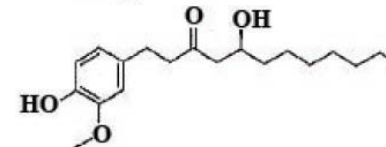
Chemické složení zázvoru

- ▶ V oddencích zázvoru je až 400 rozdílných složek.
- ▶ Složení: sacharidy (50–70%), lipidy (3–8%), silice (alfa a beta zingiberin, kurkumen, bisabolen a další) a fenolové sloučeniny zodpovědné za palčivou chuť zázvoru (gingeroly, shogaoly).
- ▶ Hlavními bioaktivními složkami zkoumanými pro možný léčivý účinek jsou **gingeroly** a **shogaoly**. Gingeroly s různou délkou řetězců (převažuje **6-gingerol**) jsou obsaženy zejména v čerstvém oddenku. Účinné shogaoly (zejména **6-shogaol**) jsou dehydrované formy gingerolů, v čerstvém zázvoru jsou obsaženy jen v malém množství. Aktivují se teplem, proto orientální medicína často používá tepelně zpracovaný zázvor.

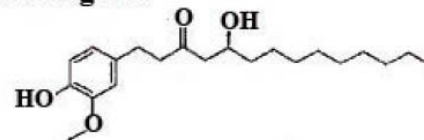
6-Gingerol



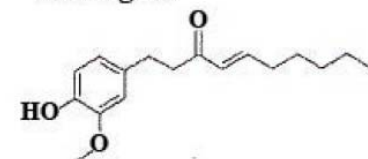
8-Gingerol



10-Gingerol



6-Shogaol



Chemické složení zázvoru aneb není zázvor jako zázvor

- ▶ **Obsah látek se může značně lišit v závislosti na původu zázvoru, jeho kultivaru, době sběru, způsobu skladování a zpracování.**
- ▶ **Variabilita obsahu konečného produktu pak může značně ovlivňovat výsledky experimentálních studií i zkoumaných léčebných účinků**

Formy zpracování zázvoru

- ▶ V tradiční orientální medicíně se nejvíce používají čerstvé nebo sušené oddenky této rostliny, které obsahují nejvíce účinných složek.
- ▶ Z čerstvých oddenků zázvoru se vyrábí nejrůznější formy aplikovatelné pro lidskou výživu zejména extrakty, tinktury, oleje a homogenáty.
- ▶ Ze sušených oddenků se připravují čajové směsi, tablety a prášky.



Experimentální práce týkající se zázvoru

- ▶ Databáze Medline – (únor 2018) – Ginger: 2970 záznamů v databázi PubMed (Curcuma 3133, Moringa 781) (kurkumin je jedna z komponent zázvoru)
- ▶ Jednotlivé složky nebo celá rostlina?
- ▶ Myší model karcinomu prostaty: používání **extraktu z celého kořene zázvoru** (250 mg/kg) po dobu 28 dní vykazoval **2,4x vyšší inhibici nádorového růstu** ve srovnání se směsí 4 hlavních bioaktivních složek zázvoru (6,-8,-10-gingeroly a 6- shogaol) v poměru, v jakém se v zázvoru vyskytuje přirozeně). Extrakt zázvoru, ze kterého byly naopak odstraněny tyto 4 hlavní složky, vykazoval ještě **srovnatelnou aktivitu** jako samotné 4 hlavní komponenty, což dokazuje aditivní efekt mnoha nedefinovaných součástí drogy. Z této studie je tedy patrné, že **celá rostlina má mnohem větší protinádorový potenciál** ve srovnání s izolovanými jednotlivými složkami. *

* *Karna et al, 2012*



Zázvor v potravinářství a farmacii

- ▶ Existuje 96 patentů za posledních 20 let, které se zabývají různými způsoby zpracování oddenků zázvoru a bylin nebo dalších složek.
- ▶ Potravinářství: zkřehčování masa, příprava nápojů, pečiva, dětské výživy, polévek i jako koření.
- ▶ Farmaceutické využití: léčba zánětů, žaludečních vředů, uvádí složení přípravků na bázi zázvoru k léčbě nádorových onemocnění, ke snižování bolesti, nemocí kůže a podkoží, k udržení zdraví prostaty a plodnosti mužů, hormonální nerovnováhy a menstruačních potíží u žen a k řešení mikrobiálních a virových infekcí.



www.tian-de.cz

Léčebné účinky zázvoru– *klinické studie*

- ▶ **Klinické studie v různých indikacích** se liší použitím různých forem zázvoru a dávkováním (cca 30 publikovaných studií).
- ▶ Polyfenoly zodpovědné za palčivou chuť pozitivně ovlivňují procesy trávení, zmírňují dyspeptické potíže, aktivují střevní peristaltiku a podporují chuť k jídlu. Zázvor se proto osvědčil při **nevolnostech a zvracení** různého původu (kinetóze, těhotenské nevolnosti, nauzeu doprovázející chemoterapii). V oblasti CINV (**chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení**) existuje i několik klinických studií, z nichž některé prokázaly, že zázvor zlepšuje symptomy CINV (společně s moderními antiemetiky (metoclopramide, inhibitory 5-HT₃) (cca 2 g suchého extraktu denně) * – používá se v USA i na renomovaných pracovištích)
- ▶ **Používání ve sportovní medicíně** * *

* *Marx et al, 2017*

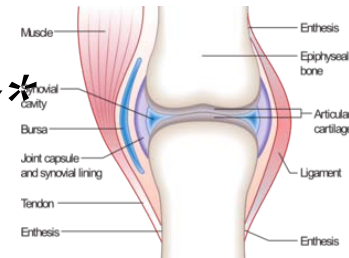
* * *Wilson PB, 2015*



Léčebné účinky zázvoru – *publikované studie*

▶ Protizánětlivý efekt:

Zmírnění bolestí kloubů u osteoartritidy *



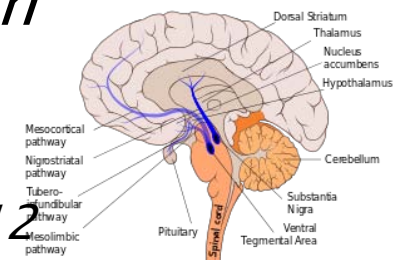
▶ Metabolický efekt:

*Snížení krevních tuků a cukru u diabetiků II
typu* * *



▶ Vliv na mozkovou činnost:

Zlepšení kognitivních funkcí u 60–letých žen * * *

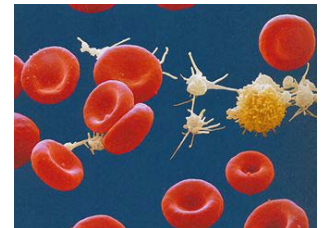


* Rondanelli M * * Arablou 2015, * * * Saenghong N 2012

Možné nežádoucí účinky zázvoru a dávkování I.

- ▶ Zázvor patří do skupiny látek označovaných FDA jako „generally recognized as safe (GRAS) compounds“ – **obecně uznávané jako bezpečné látky**
- ▶ Z nežádoucích účinků zázvoru jsou popisované lokální reakce, pálení v ústech, iritace žaludeční sliznice, zvýšený sklon ke krvácení, hypoglykemický účinek – jde pouze o údaje z tradiční medicíny, herbářů nebo kazuistických sdělení.
- ▶ Z relevantních klinických studií je pouze známo, že dávka **2 g denně suchého alkoholového extraktu** po dobu 28 dní **nevykazovala vedlejší účinky** u zdravých dobrovolníků * , stejně tak dávka **40 g vařeného kandovaného zázvoru** po dobu 2 týdnů neměla vedlejší účinky a neovlivnila funkci krevních destiček * * .
- ▶ Dávka 1,2 gramů denně neinterferovala s warfarinem v testech koagulace * * *
- ▶ Toxikologické experimenty na zvířatech: u krys nemělo 13 týdenní podávání 500 mg/kg zázvorového oleje žádný toxický efekt. Podobně bez toxického efektu bylo podávání alkoholového extraktu ze zázvoru po dobu 30 dní denně nebo obden až do dávky 5000 mg/kg.

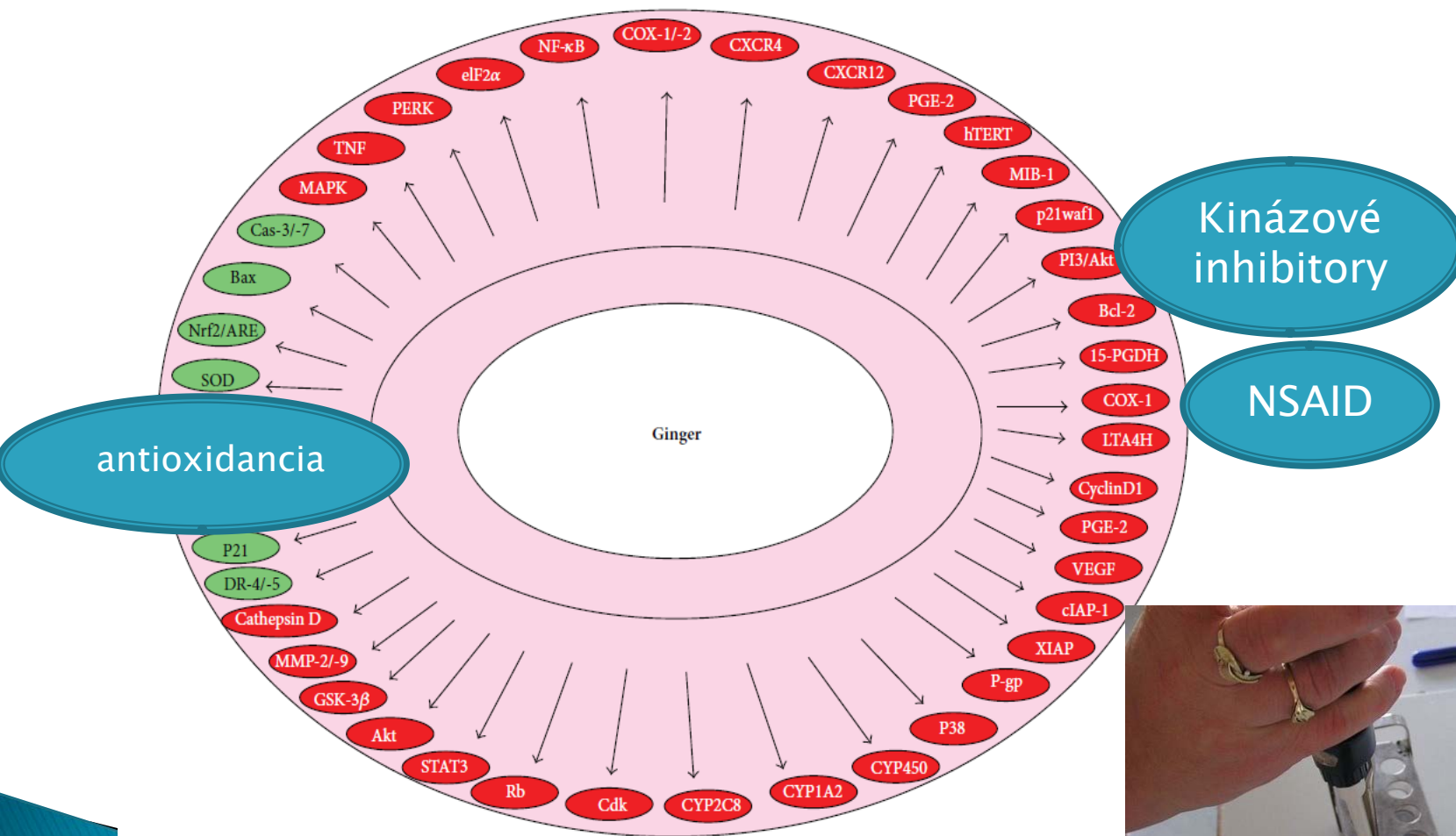
▶ Zick 2008, 2010, * *. Janssen 1996, * * * Desai et al. 1990



Možné nežádoucí účinky zázvoru a dávkování II.

- ▶ Inhalace zázvorového prachu může způsobit IgE zprostředkovanou alergii . *
- ▶ Nejsou publikovány údaje o tom, že by zázvor byl potravinovým alergenem.
- ▶ Naopak, je popisován jeho příznivý efekt na snížení symptomů alergie I. typu (2x500 mg suchého zázvorového extraktu denně po dobu 2 měsíců zlepšilo významně symptomy alergické rýmy a konjunktivitidy v pylové sezóně a došlo i k poklesu IgE ve srovnání s kontrolní skupinou) * *
- ▶ Zázvor a jeho složky se neakumulují v organismu, je proto možné je konzumovat dlouhodobě

Mechanismus účinku zázvoru a jeho složek (experimentální studie)



ELIGIN



- ▶ v jedné kapsli 350mg: zázvorový extrakt* 292 mg (Zingiber officinale), vitamín C (kyselina L-askorbová) 58 mg (73 % RHP**). Rozpustná kapsle je vyrobena z hypromelózy a gellanové gumy. Zázvorový extrakt v jedné kapsli obsahuje 2801 µg (6)-gingerolu a 1353 µg (6)-shogaolu ***
- ▶ **ELIGIN není lék!**
- ▶ Je registrován jako **potravinový doplněk**
- ▶ **Nebyly s ním provedeny kontrolované klinické studie** (*nejsou podmínkou registrace*)
- ▶ **Regulace:** Nařízení komise (EU) č. 432/2012 (ze dne 16. května 2012), *které platí od 14.12. 2012 neumožňuje popisovat účinky doplňků stravy na lidský organismus*

ELIGIN



- ▶ Důvod vývoje tohoto produktu: uvést na trh doplněk stravy na bázi zázvoru s vědomím jeho bezpečnosti (viz FDA-GRAS), v BIO-kvalitě, s definovaným obsahem hlavních látek, standardizovaný – *alternativa zázvoru negarantované kvality z obchodů*, „user friendly“ (bez nutnosti loupání, strouhání, vaření)
- ▶ Na trhu je řada doplňků stravy pochybné kvality – viz např. „In February 2015, New York Attorney General Eric Schneiderman accused major dietary supplement retailers of selling fraudulent and potentially dangerous store-brand supplements and demanded the retailers remove the products from stores. The New York AG alleged, among other things, that 79 percent of supplements tested did not contain DNA consistent with the labeled content.“

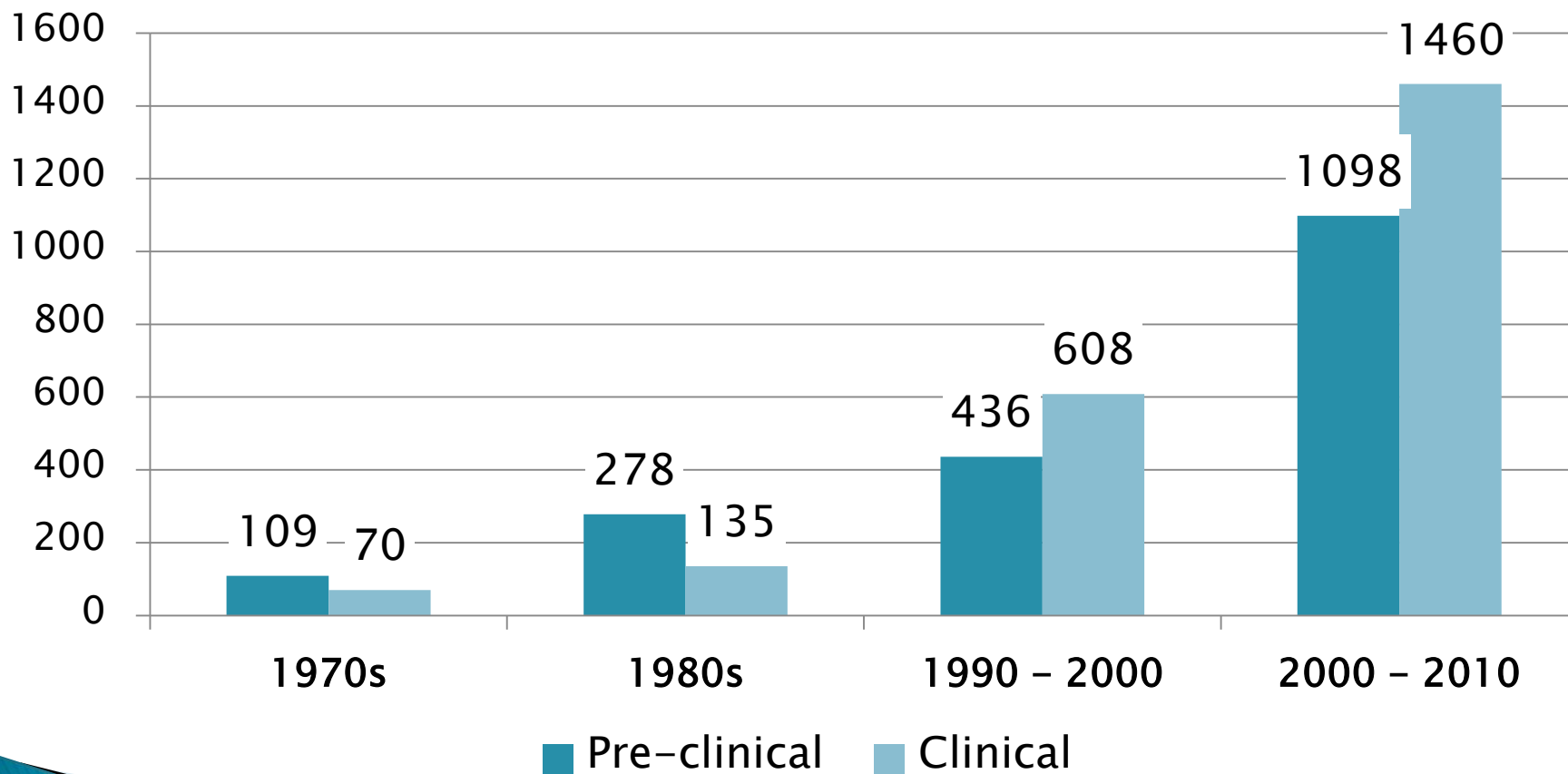
<https://www.naturalproductsinsider.com/labeling/dna-testing-methods-create-challenges-supplements-industry-post-nyag-investigation>

Obsah gingerolu a shogaolu v zázvorech

druh	datum stanovení	(6)-gingerol (ug/g)	(6)-shogaol (ug/g)
zázvor Thajsko	květen 2016	79,78	1,13
zázvor Čína	květen 2016	180,36	1,94
zázvor bio Čína	květen 2016	134,25	1,38
zázvor bio Uganda	květen 2016	407,34	5,95
zázvor koupenny oddenek	29.6.2016	181,42	2,53
0 VODA zázvorový homogenát bez oleje, neošetřený, mražený	12.2.2016	330,24	4,88
0 VODA zázvorový homogenát bez oleje, neošetřený, mražený	12.2.2016	318,59	4,12
T VODA zázvorový homogenát bez oleje, tlakovaný, mražený	12.2.2016	307,03	3,92
T VODA zázvorový homogenát bez oleje, tlakovaný, mražený	12.2.2016	303,02	4,54

Trip 2 Final		8005,169	3867,090
---------------------	--	-----------------	-----------------

Náklady na vývoj léků – GCP



Drug Development Overview

	Target validation & Lead selection	Pre-clinical (lead)	Phase 1 (safety & dose finding)	Phase 2 (optimal dosing & side effects)	Phase 3 (confirmation of efficacy & long-term safety)	Submission
Capitalized cost (mm \$)	674	150	273	319	314	48
Duration (years)	4.5	1.0	1.5	2.5	2.5	1.5
Probability of attrition	49%	31%	36%	56%	30%	9%
Programs	24.3	12.4	8.6	4.6	1.6	1.1
Volunteers			20-100	100-500	1K-5K	

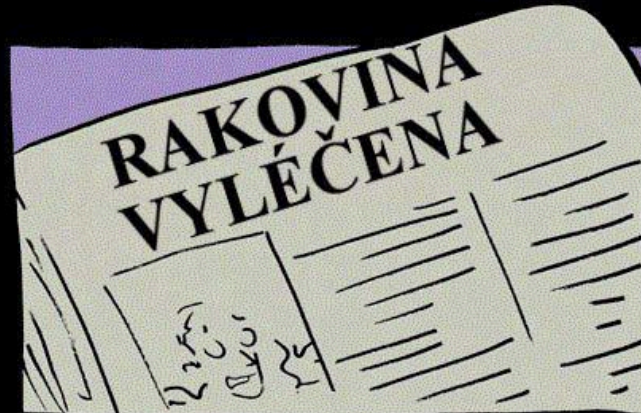
Závěry I.

- ▶ Tradiční medicína používá zázvor již přes 2000 let k léčbě různých chorob, což prověřilo tuto rostlinu jako důležitou součást léčebných prostředků i pro současnou medicínu.
- ▶ Pomocí moderních chemických analytických metod se identifikovala řada bioaktivních látek v zázvoru, které jsou testovány jednotlivě nebo ve směsích v různých experimentech in vitro, in vivo u zvířat i (omezeně) v klinických studiích a prokazuje se, do jak širokého spektra buněčných metabolických pochodů komponenty zázvoru zasahují.
- ▶ Jednotlivé definované složky nemusí mít tak výrazný účinek, jako komplex mnoha komponent obsažených v celé rostlině vykazujících synergický nebo aditivní efekt.
- ▶ Problémem klinických studií a jejich výsledků je však používání nestandardizovaných přípravků ze zázvoru. Neméně důležité je také nalézt zdroje financování takových studií, protože léčivé přípravky z rostlin jsou obtížně chránitelné patenty, a náklady na realizaci klinických studií činí vývoj jako léků nerentabilní
- ▶ **Prokázat léčebný účinek zázvoru v některé z jeho forem v kontrolované klinické studii podle zásad správné klinické praxe je v současném legislativním a regulatorním prostředí prakticky neschůdné.**

Závěry II.

- ▶ Nízká toxicita zázvoru („GRAS“) a jeho dostupnost však umožňuje užívat zázvor v různých jeho formách u jednotlivců v tradičních indikacích.
- ▶ ELIGIN nabízí příznivcům zázvoru **PRVNÍ potravinový doplněk** na trhu ve standardizované **BIO–kvalitě** v definovaném množství v kombinaci s vitamínem C





Prosím novináře, aby nepřekrucovali skutečnosti v honbě za senzacemi