

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 50. 626–631. 2006.



A lepkeszegmagról, a guárbabról és a szentjánoskenyérfa magjáról – gyógyszerészeknek

I. rész

Dr. Szendrei Kálmán és dr. Rédei Dóra

Bevezetés

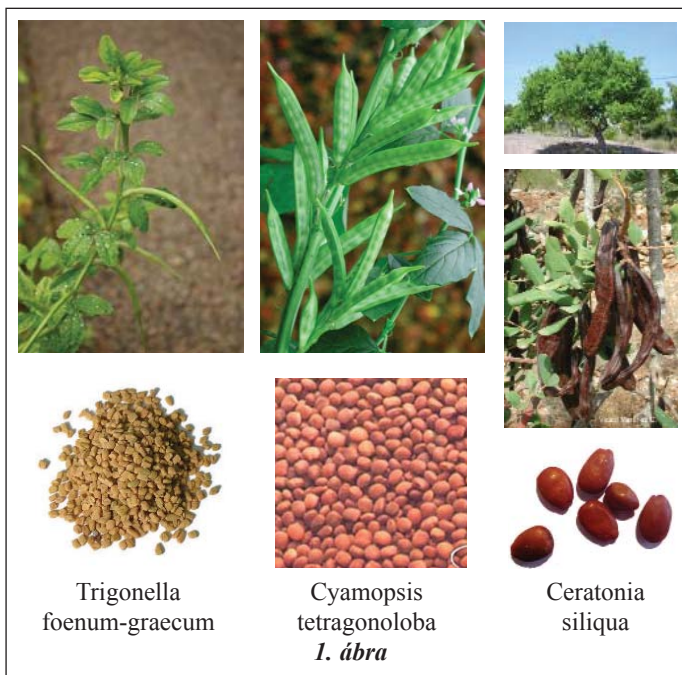
A VIII. Magyar Gyógyszerkönyvben hivatalossá vált drogok jellegzetes csoportját képezi hat magdrog: a lenmag (*Lini semen*), az egyiptomi, a nyálkás és a homoki útifű mag és maghéj (*Plantaginis ovatae semen*, *Plantaginis ovatae seminis tegumentum*, *Psyllii semen*), a guármag és a guárliszt (*Cyamopsidis semen*, *Cyamopsidis seminis pulvis*), valamint a görögszénamag, vagy lepkeszegmag (*Trigonellae foenugraeci semen*). A görögszénához és a guárbabhoz hatóanyagában, fő alkalmazásaiban, sőt jelentőségében is hasonló, de nem hivatalos a szentjánoskenyérfa (*Ceratonia siliqua*, angol nevein St. John's bread, locust bean, carob) magja¹. Az útifű magdrogokat, alkalmazásukat a Gyógyszerészet ezév májusi számában már ismertettük [1]. A görögszénamag, a guárbab és a szentjánoskenyérfa magja botanikai eredetben, hatóanyagban és gyógyászati alkalmazásban is hasonló, élelmiszer- és gyógyszeripari jelentőségük folyamatosan növekszik. Valószínűleg ez indokolta az első kettő felvételét az Európai és a Magyar Gyógyszerkönyvbe. Mérvadó ismertetés tudomásunk szerint a három drog egyikéről sem jelent meg korábban a hazai gyógyszerészi irodalomban. Közleményünkben a velük kapcsolatos kémiai, farmakológiai és klinikai vizsgálatok eredményeit ismertetjük. Korábbi közléseinkhez hasonlóan fel kívánjuk hívni a hazai gyógynövénykutatók és termékfejlesztők figyelmét e három drogra. Úgy véljük, hogy a mai tudományos bizonyítékok alapján különösen a görögszénamag és a guárliszt alkalmas gyógynövénynyersanyag kifejezetten terápiás értékű készítmények létrehozásához. Rámutatunk a ma gyorsan terjedő, nem kellően megalapozott, ezért kétes értékű alkalmazási javallatok (testformálás, izomerő-, teljesítményfokozás) potenciális veszélyeire is. Ezáltal e drogok szakszerű alkalmazásához szándékozunk hozzájárulni.

¹ A hatvanas éveikben járók és idősebbek bizonyára jól emlékeznek még a lapos, kifliszerűen görbült, fénylően barna szentjánoskenyérre, amelyet a II. Világháború előtt kis- és nagy fűszerüzletek árultak egyfajta édes ízű, kemény, rágsálnivaló csemegeként. Ma ismét kapható egyes helyeken a reformélelmiszerek között.

A lepkeszegmag és a guárbab múltbeli és mai helye a drogok között

A ma Magyarországon honosnak tartott (gyógy)növények között szép számmal találunk olyanokat, amelyeket korábbi századokban hoztak be, honosítottak meg, és ma már szinte „magyarnak” véljük őket. Fel sem tűnik, hogy valójában eredetileg más kontinenseken voltak honosak. Régóta kedvelt fűszer- és aromanövényeink többsége a mediterránról vagy távoli kontinensekről került hozzánk, és ma újabbak kezdenek meghonosodni a hazai étkezésben. Jellegzetesen ilyen a görögszéna (*Trigonella foenum-graecum L.*, *Fabaceae*) és magja a lepkeszegmag is (**1. ábra**). Eredeti hazája a Földközi-tenger térsége, India, Kína. Ma számos országban (Kína, India, Irán, Etiópia, Törökország, Dél-Franciaország, Észak-Afrika országai) nagy mennyiségben termesztik. Híre már évszázadokkal ezelőtt eljutott hozzánk, majd behozták magát a növényt is. Bebizonyosodott, hogy termesztető, a mag jó hozammal nyerhető, viszonylag olcsó növényi termék. Hosszabb ideje hazánkban is termesztik és a magot forgalmazzák* [2, 3]. A növény földfeletti részét zölden és éretten takarmánynak használják („görögszéna”). A mag és a friss levél is az ókortól kezdve ismert ételízélesztő, amit a kömény és koriander társaságában a fő termesztési területeken (India, Pakisztán, arab országok) mindenütt fűszerként alkalmaznak. Sokféle egzotikus, „orientális” fűszerkeverék összetevői. Alkalmazzák dohányillatosításra és természetes inszekticidként is. Jellegzetes erős aromája, illata és íze miatt az állatgyógyászatban kiterjedtebben alkalmazzák, humán célokra nem mindenütt terjedt el. Jellegzetes illat- és aromakomponensét a sztolont (3-hidroxi-4,5-dimetil-2-(5H)-furanon) (**2. ábra**) mesterséges juharszirup illatosítására is használják. A mag az egész világon ismert, alkalmazott tradicionális gyógyszer. Évszázadok óta szinte változatlanok hagyományos gyógyászati alkalmazásai. A maglisztet vizes pépként borogatásra,

* A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. dr. h.c. Makai Sándor egyetemi tanárnak (Nyugat-Magyarországi Egyetem, Gyógynövénytermesztési Tanszék) a görögszénával és a magdroggal kapcsolatos információk rendelkezésre bocsátásáért.



Trigonella
foenum-graecum

Cyamopsis
tetragonoloba
1. ábra

Ceratonia
siliqua

kötésekben használják bőrgyulladás, furunkulusok, kelések, sérülések kezelésére; belsőleg emésztésjavító, étvágyfokozó, ennek következtében erősítőszerként, továbbá antidiabetikus és anyatej-elválasztást fokozó háziszerként használják mindenütt. A vércukorszint-csökkentő növényekkel foglalkozó korábbi közleményünkben említettük, hogy a Trigonella magja az egyik olyan drog, amelyet a világon sokféle alkalmazott a lakosság tradicionális vércukorszint-csökkentőként. Figyelemre méltó, hogy az eddig elvégzett klinikai/humán vizsgálatokat értékelő elemzésekben is a készítményfejlesztés számára ígéretes drogok között említik a magot. Sok pozitív eredményt közöltek a magörlemény koleszterinszint-csökkentő hatásáról is [2–9].

A görögországi guárbab (*Cyamopsis tetragonoloba* (L.) Taub., *Fabaceae*) (**1. ábra**) neve kevésbé ismert nálunk. A növény az indiai szubkontinensen honos és ma is főleg ott termesztik. Ma már nagy mennyiségben forgalmazzák az egész világon a magot és guárliszt néven a héjtalanított endospermium örleményét. Alkalmazása hamarabb indult meg az élelmiszer- és gyógyszer-technológiában, mint a terápiában. A mai élelmiszeripari termékek gazdag választéka (ke-

nyér, egyéb sütődei áruk, tejtermékek, konzervek) tartalmaz technológiai segédanyagként vagy étrendi céllal guármaglisztet. Kosmetikumokban is alkalmazzák magát a maglisztet, többnyire azonban a tisztított poliszacharidját. Gyógyszerkönyvi rangra emelését ma még inkább technológiai segédanyag (viszkózitásnövelő, stabilizáló, emulgens) szerepének köszönheti. Tradicionális gyógyászati alkalmazásai, így a vércukor- és koleszterinszint-csökkentőként és az emésztőrendszeri zavarokban történő felhasználás, részben azonosak a görögországi guárbabéval. Figyelemre méltó, hogy amíg a görögországi guárbab magja javítja az étvágyat (innen fűszerként való népszerűsége), a guárbab lisztet étvágycsökkentőnek tartják. Látni fogjuk, hogy mindkét megfigyelésnek racionális magyarázata van.

A szentjánoskenyérfa magjának szintén örölt endospermiuma (Carub, Arabon néven) kerül technológiai és gyógyászati alkalmazásra. Összetétele hasonlít a guármagéhoz. Technológiai alkalmazásai változatosak: ragasztó-, kötő- és sűrítőanyag a textil- és a papíriparban, a kozmetikum- és gyógyszergyártásban; diétás célú adalék a sütő- és édesiparban. Gyógyászati alkalmazásai közül kiemelkednek a gasztrointesztinális panaszokban történő alkalmazások (akut hasmenés, dyspepsia, csecsemők habituális hányása stb.), valamint a koleszterin- és vércukorszint befolyásolása [3–4].

Növekvő ipari alkalmazás – változó tudományos felfogás

Ma mindhárom drog nagyon jelentős mennyiségben kerül a világpiacra közvetlenül vagy már részben feldolgozott (örölt) formában [10] (**I. táblázat**).

Látható, hogy a szárazföldi növényekből előállított keményítőféleségek és a pektin, valamint a tengeri moszatokból nyert karragenán és agar után a két legnagyobb értékű növényi poliszacharid-jellegű termék a szentjánoskenyérfa magja és a guárbabliszt. Ma még a gyógyszer-célú felhasználásuk aránya jóval alacsonyabb mint az élelmiszeripari, de szintén jelentős. A világ éves görögországi guárbab termelése egyes adatok szerint 30.000–37.000 tonna [11]. Nézzük, mi magyarázza a jelentős termelési és forgalmi adatokat?

I. táblázat **A világpiacon forgalmazott legnagyobb értékű növényi poliszacharid-jellegű nyers termékek (2003) [10]**

Poliszacharid	Forgalmi érték (millió US \$)
Keményítőfélék	793
Pektin	313
Karragenán	305
Agar	146
Szentjánoskenyérfa magliszt	129
Guármagliszt	54

Az alkalmazások szempontjából fontos tartalomanyagok („hatóanyagok”)

1. Galaktomannán szerkezetű poliszacharidok

A bevezetőben említett hat magdrogra jellemző, hogy nagy mennyiségben tartalmaznak vízben duzza-

dó poliszacharidokat². Változatos technikai, élelmezési és gyógyászati alkalmazásuk részben, vagy jórészt ennek köszönhető. A lenmag és az útifűmagok nyálkaszerű poliszacharidja a maghéjban található, savanyú jellegű (uronsavat is tartalmazó), vízben tapadós nyálkát képez [1]. Ezzel szemben a guárbabra, a lepkeszegmagra és a szentjánoskenyérfa magjára jellemző poliszacharid a mag belsejében (endospermium) halmozódik fel, annak tetemes részét képezi, semleges karakterű, erősen duzzadó galaktomannán. A két különböző poliszacharid típus fizikai viselkedése és ezáltal alkalmazási lehetőségei jelentősen eltérnek. Az egészséges táplálkozás és a gyógyászati alkalmazás szempontjából azonban ezeknek a kémiai eltérő felépítésű poliszacharidoknak van néhány olyan fontos, közös tulajdonsága, amelynek alapján ma az ún. „élelmi rostok” közé sorolják őket. Az Amerikai Gabonakémikusok Szövetsége által 1998/1999-ben kialakított, és a Food and Drug Administration (FDA) által is elfogadott definíció szerint ezek a közös tulajdonságok a következők [10, 12]:

1. Az ide sorolt anyagok növényi eredetű, természetes, vagy azokból kémiai átalakítással előállított nagymolekulájú szénhidrátok, azok bonyolult keverékei.

2. Vízoldékonyságuk széles határok között változhat, a teljesen oldhatatlan cellulóztól kezdve a vízben részben oldódó hemicellulózson és az erősen duzzadó, gélt képző anyagokon át a jól oldódó, viszkózus oldatot adó egyszerűbb, vagy összetettebb szerkezetű növényi nyákokig (pl. a viszkózus gyümölcslevekből). A poliszacharidot felépítő szénhidrátok szerint is nagyon változatosak. Tipikus példák: β -glükánok, galaktomannánok, glükomannánok, arabinogalaktánok, arabinoxilánok stb.

3. A gerincesek endogén emésztő enzimek (nyálban, gyomorban, vékonybélben) nem tudják ezeket az anyagokat lebontani, és az intakt molekulák nagy méretük miatt nem szívódnak fel a bélcsatornából. Ugyanakkor fizikai és kémiai tulajdonságuk révén a bélben lezajló egyes fiziológiai folyamatokat befolyásolják.

4. A vastagbélben a bakteriális bélflóra fermentatív úton részben lebontja őket, részlegesen felszívódnak, s így itt is részt vesznek egyes fiziológiai folyamatokban.

A meghatározásból látható, hogy ezek a növényi anyagok mind olyan szénhidrát makromolekulák, amelyek a keményítővel ellentétben az emésztő csatornában nem hidrolizálódnak. Erősen hidrofíll jellegüknel

fogva nagy mennyiségű vizet (saját súlyuknak 50–100-szorosát) kötnek meg, térfogatuk többszörösére duzzadnak. Az ilyen poliszacharidok tehát a szervezetben nem a cukroknál megszokott módon viselkednek, nem szolgáltatnak érdemleges mennyiségű energiát (glikémiás indexük alacsony), fiziológiai szerepük teljesen eltérő. A sajátos kémiai szerkezet és fizikai tulajdonság alapján a bélcsatornában többféle folyamatot befolyásolnak, pl. víz és más anyagok irreverzibilis kötése, felszívódási folyamatok és a béltartalom továbbításának megkönnyítése. Ennek következtében, amíg a régebbi felfogás szerint az ilyen poliszacharidokat tartalmazó drogot az ún. szénhidrát-drogok vagy a nyálkatartalmú drogot közé soroltuk [13, 14], újabban kezd általánossá válni az a felfogás, hogy funkcionalitásuk alapján az élelmi rostokban gazdag drogot közé tartoznak [15].

E drogot jelentős világpiaci forgalma tehát magas kolloidképző poliszacharid tartalmuknak, sokrétű újszerű ipari és étkezési, továbbá a növekvő terápiás felhasználásuknak köszönhető. Ezek az alkalmazások elsősorban a világ iparilag fejlett részén növekednek gyorsan részint az étkezési szokásokat irányító és kiszolgáló élelmiszer-feldolgozás hatására, másrészt a lakosság öregedése és a civilizációs ártalmak tömeges megjelenése következtében.

Fentebb már hangsúlyoztuk, hogy mindegyik magdrog jelentős mennyiségű vízben erősen duzzadó poliszacharidot tartalmaz. Felépítésük hasonló: hosszú nem elágazó D-mannóz láncból áll, amelyhez többékevésbé szabályos gyakorisággal egy-egy D-galaktóz molekula kapcsolódik. Mondhatni, hogy egy hosszú fésűhöz hasonló molekuláról van szó, amelyben a fésűfogak gyakorisága, sűrűsége növényenként eltérő (2. ábra).

A három drogot galaktomannánjainak a táplálkozásban fontos fizikai viselkedését, tulajdonságait behatóan tanulmányozták, és egyre többet tudunk meg farmakológiai viselkedésükről, szerepükről a fő terápiás alkalmazásokban [16]. Az ilyen anyagokat nagy mennyiségben tartalmazó növényekkel kapcsolatban évszázadokon át összegyűlt empirikus ismeret jelzi, hogy az élő szervezetben feltűnően hasonló módon viselkednek, és azt is, hogy ez a viselkedés valószínűleg nem csupán hasonló fizikai tulajdonságukból adódik, hanem finomabb háttérmechanizmusok is szerepet játszanak benne (lásd később).

A három drogot jelentős tartalomanyagainak táblázatos bemutatásából a nagyfokú hasonlóságon túl az összetételbeli különbségek is láthatók (II. táblázat).

A 2. ábra és a II. táblázat adataihoz szükségesnek tartunk néhány megjegyzést tenni. Látható, hogy mindhárom mag jelentős mennyiségű (25–45%) galaktomannánt tartalmaz. Ezek azonban eltérő felépítésűek, ami befolyásolja fizikai viselkedésüket. A mannózlánc-galaktóz elágazások gyakoriságának nö-

² A fenti három növényen kívül a Fabaceae és a Caesalpiniaceae családban további növények magendospermiuma tartalmaz jelentős mennyiségű galaktomannán típusú poliszacharidot. Ezek közül néhány komolyabb gazdasági jelentőségre is szert tett, ilyen pl. a Cassia tora magja, amelynek extrahált mézgaszerű poliszacharidját Cassia-mézgának, népiesen tara-nak nevezik. Ez a négy galaktomannán közül a legkevésbé oldódó, vízben csak erősen duzzad.

vekedésével nő a poliszacharid vizes oldatának viszkozitása. Ennek szerepe van az emésztőrendszerben kifejtett hatásaikban. Indiai vizsgálatokból tudjuk, hogy a görögszénamag vércukorszintet és lipidszintet befolyásoló hatása jelentős mértékben a galaktomannán- tartalmától függ, ma ezt az anyagot tekintik a fő hatáshordozónak. *Sharma* és munkatársai 1986-ban közölték, hogy az egész mag és a zsírtalanított mag is hatékony, míg a vízzel kivont, poliszacharid-(galaktomannán) mentesített mag hatástalan [17]. Más szerzők hasonló megállapításokat tettek a másik két drog hatására vonatkozóan. Azt is megállapították, hogy a három galaktomannán (azonos mennyiségben) a viszkozitás emelkedésével fordított arányban csökkenti a szérum vércukorszintet és a koleszterinszintet is [18]. Megállapították, hogy a három magdrog poliszacharidja közül a görögszénamag a leghatékonyabb. Ennek magyarázatát abban látják, hogy emésztés során az enzimatis hidrolízissel szemben ez a poliszacharid a legellenállóbb [16]. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a sajátos poliszacharid-tartalomnak nem csupán e drogok táplálkozási értékében van döntő szerepe, hanem a jellegzetes farmakológiai hatásában s ezáltal a terápiás alkalmazásaiban is.

Az ilyen típusú galaktomannánoknak jelentős nyálkahártya-gyulladást csökkentő hatása is van. *In vivo* kísérleti körülmények között hatékonyan gátolják a különböző ulcusokeltő ágensek (etanol, nem-szteroid gyulladásgátlók, stressz) által kiváltott ulcusokat (gasztoprotektív hatás). A nyolcvanas évek első felétől kezdve sok ismert növényi poliszachariddal kapcsolatban sikerült ezt a hatást nekünk és más munkacsoportoknak igazolni [16, 19–22]. A bőr és nyálkahártya gyulladásainak csökkentése és az anyatej-elválasztás fokozása nagy valószínűséggel szintén a galaktomannánnak köszönhető, ezekkel kapcsolatban azonban nem rendelkezünk kielégítő bizonyítékokkal.

Élelmiszer- és gyógyszer technológiai alkalmazásokban a galaktomannánok viszkozitásfokozó és jelentős emulzifikáló képességét hasznosítják [16, 23].

A három mag proteintartalmában lényeges kvantitatív különbség van, de ennek szerepe csak másodlagos, mert az extrakció során csak részben kerül oldatba, s így a készítményekbe. Az alkalmazásokban sincs igazán jelentős szerepe, kivéve a hüvelyes termésfélékre jellemző tripszingátlást.

A **II. táblázatból** látható az is, hogy a görögszénamag több olyan vegyületcsoportot is tartalmaz (sajátos szerkezetű szterolok, szteroid szaponinok, aromás- és illó anyagok), amelyek nem találhatók a másik két magban. Ezek az anyagok befolyással vannak a mag/magliszt/kivonatok ízére, illatára és valószínűleg a hatásaira is. Az erős, kesernyés ízt az ipari feldolgozáskor oldószeres kivonással eltávolíthatják. A mag emésztést serkentő, étvágyjavító hatású, szemben a

másik két mag jóval inkább teltségérzetet keltő, s ezáltal étvágycsökkentő hatásával.

Külön említést érdemel a görögszénamag jelentős (2–3%) szteroid glikozid tartalma. Ez több mint 20 szteroid szaponin és glikozid keveréke [14]. Több farmakológiai vizsgálatot végeztek a szaponinok farmakológiai szerepének tisztázására, de az eredményeket ezidő szerint nem tekinthetjük a gyakorlati alkalmazások szempontjából jelentősnek [24, 25]. A növényi szteroidforrások keresése idején (múlt század közepe) egy ideig a görögszénamagot perspektivikus nyersanyagnak tartották ipari szteroidelőállítás céljára is, azonban az amerikai *Dioscorea* és *Yucca* fajok előnyösebbnek bizonyultak.

2. Egy gyógyszerjelölt aminosav, a (2S,3R,4S) 4-hidroxi-izoleucin.

A görögszénamag szabad aminosavjai különlegesen; az összetétel mintegy 80–90%-át egyetlen anyag, a 4-hidroxi-izoleucin adja. Úgy tűnik, hogy ez az anyag a *Trigonella foenum-graecum* magján kívül nem fordul elő érdemleges mennyiségben más növényekben vagy az állatvilágban. Kémiai szerkezete sem mindennapi: a négy szénatomos aminosavmolekulának nem kevesebb, mint három szénatomja királis. A drogban két 4-hidroxi-izoleucin sztereomer van jelen; a főkomponenst (kb. 90%) a 2S,3R,4R izomer adja (**2. ábra**), a mellékkomponens 2R,3R,4S konfigurációjú. A 4-hidroxi-izoleucin felfedezésének története érdekes, váratlan fordulatokkal teli. A vele kapcsolatos kémiai és farmakológiai kutatás új típusú gyógyszerek lehetőségével kecsegtet, és sok szempontból rámutat a gyógynövények valós értékeinek felderítésében jelentkező nehézségekre. Ezért röviden összefoglaljuk.

A nyolcvanas évek elejétől kezdve több munka is arról számolt be, hogy bár a görögszénamag vércukorszint-csökkentő hatása (*in vitro* és *in vivo*) főleg a galaktomannán-típusú poliszacharid-frakciónak köszönhető, a drogból készített alkoholos és vizes-alkoholos kivonatoknak is van mérhető hatása. Márpedig ezek nem tartalmaznak galaktomannánt. Egy francia farmakológus csoport 1986-ban közölte, hogy a drogból készített összkivonat frakcionálásakor a vizes-alkoholban oldódó, poliszacharidmentes anyagkeverék is hatásos [26]. A hatást kifejtő anyagokat keresve megállapították, hogy a keverékben tetemes mennyiségben van jelen egy aminosavként viselkedő anyag. A droggal kapcsolatban korábban közölt növénykémiai eredményeket áttekintve kiderült, hogy ez az anyag valószínűleg már ismert: a Londoni Egyetem Botanikai Intézetében *Fowden* és csoportja 1973-ban már leírt a görögszénamagból egy szokatlan aminosavat, a 4-hidroxi-izoleucint. Ennek az aminosavnak a taxonómiai értékén kívül nem tulajdonítottak jelentőséget [27]. Hangsúlyozni kell, hogy ez az aminosav

0,1–0,5%-ban, tehát farmakológiai szempontból is jelentős mennyiségben van jelen a magdrogban [28]. A főkomponens sztereokémiai vizsgálatát és a két természetes származék pontos térszerkezetét csak 1989-ben határozták meg *Alcock* és munkatársai [29]. Az említett francia munkacsoport 1984-től kezdve közlemények sorában számolt be egy gyorsan szélesedő szintetikus kémiai és farmakológiai program eredményeiről. Nagyon korán felismerték, hogy a 4-hidroxi-izoleucin egy olyan hatékony és specifikus inzulinszekréciót kiváltó/fokozó anyag, amely a nem-inzulindependens diabétesz terápiájában teljesen új lehetőséget jelenthet. Ma már a francia gyógyszeripar részvételével a sztereokontrollált szintézissel előállított 4-hidroxi-izoleucin és több gyógyszerjelölt származék vizsgálata folyik [30–33] (lásd közleményünk 2. részét). A lepkeszegmag története kísértetiesen emlékeztet a kecskeruta-galegin-metformin és az eperfa-1-dezoxinojirimi-

cin antidiabetikus hatású iminocukrok esetére, melyek során egy tradicionálisan alkalmazott gyógynövény több évtizedes kémiai és farmakológiai vizsgálata természetes vegyületek megismeréséhez, addig ismeretlen hatásmechanizmusú vércukorszint-csökkentőkhöz, ezáltal új antidiabetikus hatású gyógyszerek felfedezéséhez vezetett. Azt, hogy a 4-hidroxi-izoleucin is gyógyszerre válik-e, az elkövetkező néhány év kutatási eredményei fogják megmutatni.

IRODALOM

Az 1–33. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

K. Szendrei and D. Rédei: *About fenugreek seed, guar bean and locust bean – for pharmacists. Part I.*

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