

## RASTLINNÉ POLYSACHARIDY V TERAPII KAŠĽA

FRAŇOVÁ S., KARDOŠOVÁ A., KOŠŤALOVÁ D.

### HERBAL POLYSACCHARIDES IN THE THERAPY OF COUGH

**Background:** Because of serious adverse effects of centrally acting antitussive agents, is necessary to find new drugs with cough-suppressing activity. Medicinal herbs are a potential source of polysaccharides with high antitussive efficiency and on the other with minimal side effects.

**Aim:** The study was to assess the antitussive action of mixture of a polysaccharides (RL) and polysaccharide-xylan (XY), both isolated from above-ground parts of *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii*. The observed activity was compared to those of narcotic and nonnarcotic antitussive substances used in clinical practice.

**Methods:** Cough was evoked by mechanical irritation of the airways in nonanaesthetized cats with chronic tracheal canuly. The plant substances were administered perorally in the dose of 50 mg per kg body weight.

**Results:** Results indicate, that administration of RL induced a suppression of the followed cough parameters from both areas of airways (total fall in cough parameters by 46.6 %). Administration of xylan induced the fall in the followed cough parameters with more significant influence on the laryngopharyngeal area of the airways (total fall in cough parameters 48.2 %).

**Conclusion:** Administration of RL and xylan did not achieve the effect of codeine, but had a more intensive antitussive effect than the peripherally acting dropropizine and prenoxdiazine. (Fig. 3, Ref. 11.)

**Key words:** herbal polysaccharides, antitussive activity, *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii*, codeine, dropropizine, prenoxdiazine.

**Pozadie problému:** Vzhľadom na nežiaduce účinky centrálne pôsobiacich antitusík je nevyhnutné v terapii kašľa hľadať nové látky s antitusickým účinkom. Liečivé rastliny sú zdrojom polysacharidov s vysokou antitusickou účinnosťou a minimom nežiaducich účinkov.

**Ciel:** Cieľom práce bolo zistiť antitusickú aktivitu zmesi polysacharidov (RL) a polysacharidu xylánu (XY) izolovaných z nadzemných častí *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii*. Antitusická aktivita sledovaných látok sa porovnávala s antitusikami bežne používanými v klinickej praxi.

**Metódy:** Kašeľ bol vyvolávaný mechanickou stimuláciou dýchacích ciest neanestézovaných mačiek oboch pohlaví s naoperovanou chronickou tracheálnou kanylou. Zmeny sledovaných parametrov kašľa sa zaznamenávali na základe zmien bočného tracheálneho tlaku. Sledované látky sa podávali perorálne v dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

**Výsledky:** Autori zistili, že po perorálnom podaní RL významne klesli sledované parametre kašľa z oboch oblastí dýchacích ciest. Po podaní xylánu bola výraznejšie ovplyvnená laryngofaryngová oblasť dýchacích ciest.

**Záver:** Možno konštatovať, že aj keď podanie RL a xylánu nedosiahlo účinnosť kodeínu, vysoko presiahlo antitusickú aktivitu v klinickej praxi používaných nenarkotických antitusík prenoxdiazínu a dropropizínu. (Obr. 3, lit. 11.)

**Kľúčové slová:** rastlinné polysacharidy, antitusická aktivita, *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii*, kodeín, dropropizín, prenoxdiazín.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 108–110

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 2, s. 108–110

Po explózii používania syntetických liečiv je v poslednom čase trend návratu k prírodným látkam, ktoré sú v porovnaní so syntetickými liekmi v mnohých indikáciách rovnako účinné a ich vplyv

na organizmus je šetrnejší. Používanie rastlinných liečiv je však často založené na empirii a je potrebné podložiť ho racionálnymi výsledkami. Výskum liečivých rastlín je potrebné orientovať smerom k izolácii jednotlivých obsahových látok rastlinných drog určením ich štruktúry a miery biologickej aktivity. Obsahové látky niektorých rastlín sa vyznačujú vysokou biologickou aktivitou. K takýmto patria aj rastliny rodu *Echinacea* čalade *Asteracea*. Z hľadiska biologických účinkov obsahových látok sa extrakty z rôznych častí týchto rastlín používajú perorálne ako prostriedky proti prechladnutiu, chrípke, ako urológiká, v gynekológii pri hnisavých zápaloch a lokálne na zle hojace sa rany (Wagner, 1985). Polysacharidy u *echinacei* majú bakteriostatické účinky, urýchľujú hojenie rán, pôsobia nešpecificky stimulačne na imunitný systém organizmu (Tyler, 1988; Weiss, 1991).

Ústav farmakológie Jeseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine, Chemický ústav Slovenskej akadémie vied v Bratislave a Ústav botaniky a farmakognózie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave Institute of Pharmacology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin, Institute of Biochemistry, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, and Institute of Botany and Pharmacognosy, Pharmaceutical Faculty, Comenius University, Bratislava

**Address for correspondence:** S. Fraňová, RND, Ústav farmakológie JLF UK, Sklabinská 26, 037 53 Martin, Slovakia.

Phone: +421. 842. 325 35 Fax: +421. 842. 348 07 Internet: franova@doktor.jfmed.uniba.sk

Rozmanitá škála biologicky účinných komponentov týchto rastlín nás stimulovala k vyšetreniu možnej antitusickej aktivity zmesi polysacharidov a xylánu izolovaných zo zelených nadzemných častí *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii* — rastliny z rodu *Echinacea* (Novák, 1972). Zistený antitusický účinok sme porovnávali s antitusikami používanými v klinickej praxi.

**Materiál a metodika**

Na sledovanie antitusického účinku sme použili zmes polysacharidov izolovanú zo zelených nadzemných častí *Rudbeckie fulgida* var. *sullivantii*, ktorá obsahovala približne 56 % D-glukózy, 40 % D-galaktózy, 4 % manózy a arabinózy a malé množstvo soli.

Polysacharid xylán ( $\beta_{1,4}$ -xylopyranóza substituovaná 7 % na O3, 4-O-metylglukurónovou kyselinou) bol izolovaný z identických častí tejto rastliny. Kašiel sme vyvolávali mechanickým dráždením (nylonovým vláknom s polomerom 0,35 mm) laryngofaryngovej a tracheobronchiálnej sliznicovej oblasti dýchacích ciest experimentálnych zvierat. Na pokusy sme použili bdelé mačky oboch pohlaví, čím sme vylúčili možnosť vplyvu anestetika na kašľový reflex. Pomocou naoperovanej chronickej tracheálnej kanuly sme registrovali zmeny bočného tracheálneho tlaku. Zo zaregistrovaných tlakových zmien sme posudzovali hodnoty jednotlivých parametrov kašľa. Hodnotili sme počet nárazov kašľa (PN), silu ataku kašľa v expirácii ( $SA^+$ ) a v inspirácii ( $SA^-$ ), frekvenciu kašľa ( $PN \cdot \text{min}^{-1}$ ), silu maximálneho expiračného (SMN<sup>+</sup>) a inspiračného (SMN<sup>-</sup>) nárazu kašľa. Ku kašľu sme dráždili pred podaním farmaka, čím sme získali u každého zvieraťa normu (N). Po aplikácii látky sme vyvolávali kašiel po 0,5, 1, 2 a 5 hodinách (Korpáš a Nosáľová, 1991).

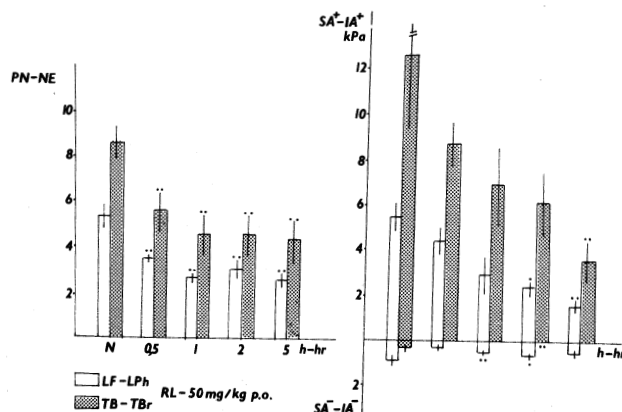
Výsledky našich experimentov sme hodnotili poradovým testom podľa Wilcoxon a Wilcoxa (1964). Kašiel-supresívny účinok sledovaných látok sme porovnávali s kodeínom (K), prenoxdiazínom (P) a dropropizínom (D).

**Výsledky**

Zmes polysacharidov (RL) a polysacharid xylán (XY) sme podávali ako vodný roztok v dávkach 50 mg/kg telesnej hmotnosti per os. Prenoxdiazín (P) sme aplikovali v dávke 30 mg/kg hmotnosti i.p., dropropizín (D) v dávke 100 mg/kg hmotnosti i.p. a kodeín (K) v dávke 10 mg/kg hmotnosti p.o.

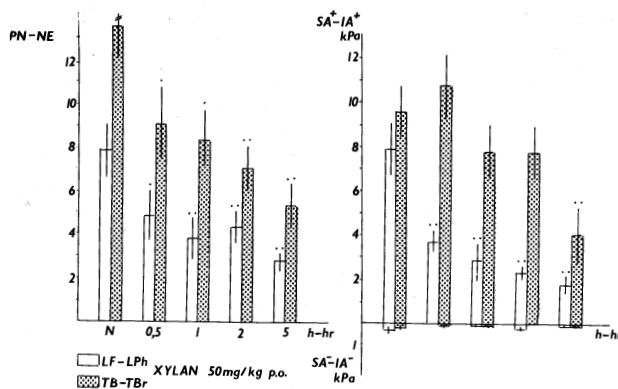
Aplikácia zmesi polysacharidov z nadzemných častí rastliny v dávke 50 mg/kg hmotnosti per os viedla k štatisticky významnému poklesu sledovaných parametrov kašľa: počtu nárazov kašľa, sily ataku kašľa v expirácii aj inspirácii (obr. 1) z laryngofaryngovej aj tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest. Z obrázka 2 vyplýva, že podanie polysacharidu xylánu v dávke 50 mg/kg hmotnosti p.o. vyvolalo zníženie počtu nárazov kašľa z oboch oblastí dýchacích ciest, pričom pri ovplyvnení sily ataku kašľa výraznejšie boli potlačené parametre z laryngofaryngovej oblasti dýchacích ciest.

Obrázok 3 porovnáva antitusickú účinnosť sledovaných látok s látkami v klinickej praxi bežne používanými na tlmenie kašľa. Išlo o periférne pôsobiace antitusiká prenoxdiazín a dropropizín a centrálné pôsobiaci kodeín.



Obr. 1. Zmeny počtu nárazov (PN) a sily expiračného ( $SA^+$ ) a inspiračného ( $SA^-$ ) ataku kašľa po podaní RL. LF — hodnoty parametrov kašľa z laryngofaryngovej oblasti dýchacích ciest, TB — hodnoty parametrov kašľa z tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest. Stĺpce predstavujú priemerné hodnoty, rozptyl znamená strednú chybu priemeru. Signifikantnosť sa vypočítala podľa testu Wilcoxon—Wilcoxa (jedna bodka 5 %, dve bodky 1 %).

Fig. 1. Changes in the number of cough efforts (NE) and in the intensity of cough attacks during expiration ( $IA^+$ ) and during inspiration ( $IA^-$ ) after administration of RL. Lph — cough values from the laryngopharyngeal area of airways, TBr — cough values obtained from tracheobronchial area of airways. The columns present average values, the dispersion is mean error of average. Statistical significance was calculated according to Wilcoxon—Wilcox test (one point 5 %, two points 1 %).

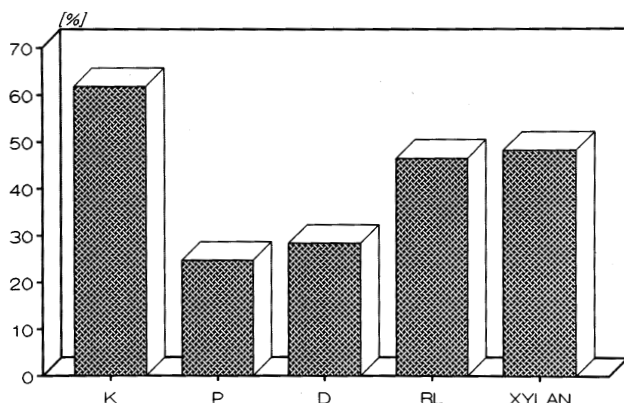


Obr. 2. Zmeny počtu nárazov (PN) a sily expiračného ( $SA^+$ ) a inspiračného ( $SA^-$ ) ataku kašľa po podaní xylánu.

Fig. 2. Changes in the number of cough efforts (NE) and in the intensity of cough attacks during expiration ( $IA^+$ ), and during inspiration ( $IA^-$ ) after administration of xylan.

**Diskusia**

Antitusiká skupiny kodeínu sú stále široko používanou skupinou látok pri kataroch dýchacích ciest. Vzhľadom na ich vedľajšie účinky, ako sú depresia respiračného centra, zvyšovanie viskozity hlienu, zníženie expektorácie, hypotenzia a obštipácia (Kurtz, 1992; Braga, 1991), je nevyhnutné v tejto indikácii hľadať nové zdroje látok s antitusickým účinkom, ktoré však pôsobia na organizmus šetr-



Obr. 3. Porovnanie antitusickej účinnosti kodeínu (K), prenoxdiazínu (P), dropropizínu (D), zmesi polysacharidov z Rudbeckie (RL), xylánu z Rudbeckie (XY).

Fig. 3. The comparison of antitussive effect of codeine (C), prenoxdiazine (P), dropropizine (D), mixture of Rudbeckie polysaccharides (RL), Rudbeckie xylan (XY).

nejším mechanizmom. Rastlinné polysacharidy izolované z ibiša lekárskeho a slezu lesného sú skupinou látok, ktoré v experimentálnych podmienkach preukázali vysokú antitusickú aktivitu s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov. Tento antitusický efekt je pravdepodobne sprostredkovaný protektívnym účinkom na sliznicu dýchacích ciest, čím sa znižuje dráždivosť kašľových receptorov (Nosálová a spol., 1992, 1993). Výsledky antitusickej aktivity polysacharidov izolovaných z Rudbeckie fulgida var. sullivantii doplnili škálu rastlinných polysacharidov s vysokou antitusickou aktivitou. Zistili sme, že podanie zmesi polysacharidov (RL) v dávke 50 mg/kg hmotnosti p.o. tlmi všetky sledované parametre mechanicky indukovaného kašľa z laryngofaryngovej aj tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest. Takisto po perorálnom podaní xylánu z Rudbeckie v dávke 50 mg/kg hmotnosti došlo k výraznému zníženiu parametrov kašľa, pri nižšom ovplyvnení sily ataku kašľa z tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest. Tento sledovaný fakt len potvrdzuje hypotézu o periférnom mechanizme účinku rastlinných polysacharidov, keď je frekvencia ovplyvnená výraznejšie ako amplitúda kašľa (Korpáš a Nosálová, 1991).

### Záver

1. Podanie zmesi polysacharidov z Rudbeckie (RL) viedlo k štatisticky významnému poklesu sledovaných paramet-

rov kašľa z laryngofaryngovej, ako aj tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest bez negatívneho ovplyvnenia expektorácie. Antitusická účinnosť (46,5 %) vysoko presiahla účinnosť periférne pôsobiaceho prenoxdiazínu (24,7 %) a dropropizínu (28,3 %).

2. Po podaní xylánu z Rudbeckie sme zaznamenali signifikantný pokles sledovaných parametrov kašľa, pričom výraznejšie bola ovplyvnená laryngofaryngová oblasť. Antitusický efekt xylánu (48,2 %) nedosiahol účinnosť kodeínu (61,8 %), ale vysoko prevyšil účinok uvedených periférnych antitusík.

3. Možno konštatovať, že obe testované rastlinné látky by sa mohli po priaznivých toxikologických skúškach uplatniť v praxi v liečbe kašľa.

### Literatúra

Braga P.C., Allegra L.: Cough. New York, Raven Press 1991, 244 s.

Korpáš J., Nosálová G.: Farmakoterapia kašľa. Martin, Osveta 1991, 335 s.

Kurz H.: Antitussiva und Expektoranzien. Stuttgart, Wiss Verlag Ges. 1989, 156 s.

Nosálová G., Strapková A., Kardošová A., Capek P., Záturecký L., Bukovská E.: Antitussive Wirkung des Extaktes und Polysacharide aus Eibisch (*Althaea officinalis* L., var. *Robusta*). Pharmazie, 47, 1992, s. 224–226.

Nosálová G., Strapková A., Kardošová A., Capek P.: Antitussive activity of an D-glucan isolated from the roots of *Althaea officinalis* L., var. *Robusta*. Pharm. Pharmacol. Lett., 2, 1992, s. 195–197.

Nosálová G., Strapková A., Kardošová A., Capek P.: Antitussive activity of a rhamnogalacturonan isolated from the roots of *Althaea officinalis* L., var. *Robusta*. Carbohydr. Chem., 12, 1993, s. 589–596.

Novák F.A.: Vyšší rostliny. Praha, Academia 1972, 585 s.

Tyler V.E.: Pharmacognosy. Philadelphia, Lea and Febiger 1988, 470 s.

Wagner H. a spol.: D. Apot. Z., 131, 1991, č. 4, s. 117.

Weiss R.F.: Lehrbuch der Phytotherapie. Stuttgart, Hippokrates Verlag 1990, 297 s.

Wilcoxon F., Wilcox R.A.: Some rapid approximate statistical procedures. New York, Lederle Laboratory Division of Americal Cyanamid Co. Pearl River 1964, 60 s.

Do redakcie došlo 17.9.1996.