

# Medyczny wehikuł czasu – czy podróż wstecz o 2000 lat zapewni skuteczną terapię chorób alergicznych

Prof. dr hab. n. med.  
**Bernard Panaszek,**

Kierownik Katedry i Kliniki:  
Chorób Wewnętrznych Geriatrii  
i Alergologii AM  
we Wrocławiu

T E R A P I A

Medical time machine – does backwards voyage up to 2000 years  
deliver effective therapy of allergic diseases

## S U M M A R Y

Chinese herbs has been using in medicine since 2000 years and are currently again in focus of attention with aspect of their antiallergic activity. Following publications pointing to efficacy of diverse formula of this medicines in allergic diseases, clinical trials of I phase were developed and research results have been publishing in renown journals. Special possibilities of chinese herbs seems to be important in area of food allergy, presuming by information about their ability to complete inhibition of anaphylactic reaction to peanuts due to downregulation of Th2 lymphocytes. Traditional chinese herbs decrease number and activity of basophiles, and applying in nebulization they inhibit early and late asthmatic reaction in murine model of asthma. In patients suffering from allergic rhinitis chinese herbs alleviate blockade and rhinorrhea by immune modulation of production of IgE, IL-10 and sICAM-1. Antioxydative effect of chinese herbs was present in atopic dermatitis in which clinical effectiveness obtained due to histamine and prostaglandin D2 decrease from mastocytes. Perspectives of application of this preparations are promising but further research will verify their efficacy and possible usage in academic medicine.

Stosowane w medycynie od 2000 lat chińskie zioła znajdują się obecnie w centrum zainteresowań w aspekcie badań ich możliwości antyalergiczných. W ślad za publikacjami, wskazującymi na skuteczność różnych formuł tych preparatów w chorobach alergicznych ruszyły badania kliniczne I fazy, których wyniki publikowane są w renomowanych pismach naukowych. Szczególne możliwości terapeutyczne ziół chińskich wydają się odnosić do nadwrażliwości alergicznej na pokarmy, sądząc po doniesieniach o całkowitym hamowaniu reakcji anafilaktycznej na orzeszki ziemne poprzez ujemny wpływ na rolę limfocytów Th2. Tradycyjne chińskie zioła zmniejszają liczbę oraz aktywność bazofilów, a podane w nebulizacji hamują wczesną i późną reakcję astmatyczną w mysim modelu astmy. Zastosowane u chorych na alergiczne zapalenie nosa zmniejszają blokadę i ilość wydzieliny wskutek immunomodulacyjnego wpływu na produkcję IgE, IL-10 oraz sICAM-1. Antyoksydacyjny efekt chińskich ziół wykazano w atopowym zapaleniu skóry, w którym efekt kliniczny zachodzi również wskutek hamowania uwalniania histaminy i

## **prostaglandyny D2 z mastocytów. Perspektywy zastosowania tych preparatów są obiecujące, ale dalsze badania zweryfikują ich skuteczność i możliwość stosowania w medycynie akademickiej.**

Panaszek B.: Medyczny wehikuł czasu – czy podróż wstecz o 2000 lat zapewni skuteczną terapię chorób alergicznych.

Alergia, 2012, 3: 22-25

Fitoterapia oznacza leczenie za pomocą ziół, które stanowi najstarszą aktywność terapeutyczną w medycynie. Współcześnie ziołolecznictwo postrzega się, jako postępowanie alternatywne wobec dobrze udokumentowanych i sprawdzonych metod farmakoterapii, szczególnie w chorobach alergicznych. W realnym życiu pacjenci z objawami alergicznymi często sięgają po różne metody terapii alternatywnej, wobec niepełnej skuteczności leków stosowanych zgodnie z zasadami medycyny konwencjonalnej. Racjonalne podejście do problemu zakłada słuszny sceptycyzm i krytycyzm w odniesieniu do terapii alternatywnych, zwłaszcza w chorobach alergicznych, w których istnieje szerokie pole do manipulacji zaufaniem pacjentów. Z drugiej strony należy jednak zauważać fakty, przemawiające za skutecznością preparatów ziołowych w chorobach alergicznych, co dotyczy z pewnością formułacji, sporządzonych na bazie chińskich ziół.

Poważne zainteresowanie badaczy wywodzą się z doniesień o zadawalających skutkach klinicznych chińskich ziół stosowanych w wielu chorobach alergicznych oraz astmie oskrzelowej [1]. W szerokiej gamie objawów klinicznych zależnych od nadwrażliwości alergicznej znajdują się symptomy alergicznego zapalenia nosa i/lub alergicznego zapalenia zatok przynosowych oraz spojówek, w których zastosowano formułę chińskich ziół, uzyskując dobre efekty kliniczne [2]. W złożonym patomechanizmie zespołu atopowego zapalenia skóry, w którym stres tlenowy wydaje się odgrywać podstawową rolę, chińskie zioła stanowią skuteczne antidotum na główne objawy choroby, jak również na jej przebieg [3]. Chińskie preparaty ziołowe wykazują ponadto pozytywny efekt w alergii pokarmowej, a szczególnie w zakresie wyjątkowo groźnych dla życia reakcji anafilaktycznych, wywołanych pokarmami [4].

• **Wydaje się, że główną rolę w tych przypadkach odgrywają niesteroidowe związki alkaloidowe, wpływające na zależną od IgE aktywację bazofilów i mastocytów poprzez działanie na ekspresję receptorów FcεRI i hamowanie wewnątrzkomórkowych sygnałów przekazywanych głównie przez SYK-kinazę [5].**

• **Inny mechanizm działania antyalergicznego związany jest prawdopodobnie ze zmniejszoną aktywnością β-heksadimidazy w efekcie działania flawonoidów [1].**

• **Poza wymienionymi powyżej możliwościami immunomodulacyjnymi, artykułuje się również potencjalne działanie przeciwzapalne saponozydów trójterpenowych, ponieważ niektóre z nich (glicyryzyna) zwiększają syntezę kortyzolu i przywracają, zakłóconą kortykosteroidami zewnętrzną homeostazę kory nadnerczy [6]**

Niezbywalnym warunkiem wprowadzenia leku do terapii jest określenie jego budowy chemicznej, miejsca uchwytu działania, farmakodynamiki oraz farmakokinetyki, co stanowi barierę w odniesieniu do wieloskładnikowego preparatu ziołowego. Chińskie zioła nie odbiegają od powyższego schematu, jednak zasady dobrej praktyki medycznej w zestawieniu z zainteresowaniem wykorzystania tych preparatów w klinice spowodowały działania zmierzające do doprecyzowania ich receptury. Obecne badania naukowe prowadzone są w oparciu o typowanie składników chińskich ziół i sprawdzanie w jaki sposób poszczególny składnik wpływa na patomechanizm chorób alergicznych.

W dążeniu do standaryzacji i określenia bezpieczeństwa preparatów ziołowych używa się wiarygodnych metod badawczych między innymi chromatografii wykorzystującej spektrometrię masową [7]. Efektem badań nad budową i działaniem chińskich ziół, w aspekcie wykorzystania ich w medycynie oraz nauce było sporządzenie listy tych preparatów, liczącej 270 składników i około 7000 bioaktywnych związków chemicznych [8]

## Standaryzacja chińskich ziół

W badaniach wykorzystuje się preparaty zawierające kompozycję chińskich ziół, których skład jest dokładnie określony przez producenta, stosowanych przez praktykujących lekarzy, zgodnie z regułami tradycyjnej medycyny chińskiej – TCM (ang. traditional chinese medicine) zwykle drogą doustną. W Stanach Zjednoczonych TCM oficjalnie traktuje się w kategoriach suplementów diety, jednak NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine), działające w ramach NIH (National Institutes of Health) dostrzega znaczenie tego problemu w opiece medycznej i wspiera, podobnie jak FDA (Food and Drug Administration) opracowanie programów badawczych, których zadaniem jest klasyfikacja chińskich ziół zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach – EBM (ang. evidence based medicine) [9]. W efekcie podjętych działań, wyodrębniono z preparatów TCM formułacje, które odpowiadają kryteriom leku ziołowego, co umożliwia prowadzenie badań zgodnych z zasadami RCT (ang. randomized clinical trials) (Tabela 1) [10]

**TABELA 1** Formuły chińskich ziół testowane w chorobach alergicznych i astmie oskrzelowej

| Nazwa formuły                                           | Choroby          |                                       |                         |                   |
|---------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|
|                                                         | Astma oskrzelowa | Alergiczny nieżyt nosa/zatok/spojówek | Atopowe zapalenie skóry | Alergie pokarmowe |
| <b>CTCM</b> - complex traditional chinese medicines     | +                |                                       |                         |                   |
| <b>XQLT</b> - xiao-qing-long-tang                       | +                |                                       |                         |                   |
| <b>DCT</b> - Ding Chuan Tang                            | +                |                                       |                         |                   |
| <b>ASHMI</b> - anti-asthma herbal medicine intervention | +                |                                       |                         |                   |
| <b>nMMDT</b> - modyfied Mai Men Dong Tang               | +                |                                       |                         |                   |

|                                                                   |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| <b>STA-1 i STA-2</b> - mieszanka mMMDT i Lui Wei Di Huang Wan     | + |   |   |   |
| <b>XYS</b> - Xin-yi-san                                           |   | + |   |   |
| <b>CHM</b> - <b>chinese</b> herbal medicine                       |   | + |   |   |
| <b>PHF</b> - Penta Herbs formula                                  |   |   | + |   |
| <b>Zemaphyte</b>                                                  |   |   | + |   |
| <b>TCHM</b> - traditional <b>chinese</b> herbal medicine          |   |   | + |   |
| <b>FAHF-1 i -2</b> - food <b>allergy</b> herbal formula -1 and -2 |   |   |   | + |

Zestaw CTCM (complex traditional chinese medicines), składający się z 8. ziół, wśród których znajduje się Ephedrae herba (aktywność sympatykomimetyczna) podawany jest pacjentom chorym na astmę oskrzelową [11]. Inną formułą stosowaną w astmie jest XQLT (xiao-qing-long-tang), która zawiera również Ephedrae herba [12], podobnie jak mikstura DCT (Ding Chuan Tang), składająca się z 9. składników ziołowych [6]. W spektrum zainteresowania działaniem przeciwastmatycznym znajdują się również takie preparaty jak ASHMI (ang. anti-asthma herbal medicine intervention), składające się z 3. składników, dalej - nMMDT (ang. modified Mai Men Dong Tang) złożone z 5. składników oraz STA-1 i STA-2 (mieszanka mMMDT i mikstury Lui Wei Di Huang Wan) [13].

W badaniach nad skutecznością TCM w alergicznym zapaleniu nosa zatok i spojówek testuje się formuły takie jak YYS (Xin-yi-san ) produkowane z kwiatu magnolii [2], CHM (ang. **chinese** herbal medicine), składające się z 18. ziół [14] oraz inne złożone preparaty CHM [15].

Wpływ tradycyjnych ziół chińskich na przebieg atopowego zapalenia skóry wykazują badania z użyciem PHF (ang. Penta Herbs formula) [16], standaryzowanej formuły chińskich ziół - Zemaphyte [3] oraz mikstury TCHM (ang. traditional **chinese** herbal medicine) [17].

Kolejny zestaw, znany pod akronimem FAHF-1 (ang.-food **allergy** herbal formula -1) składa się z 11 ziół, a uproszczona formuła FAHF-2 z 9. ziół, polecanych w tradycyjnej chińskiej medycynie w leczeniu chorób pasożytniczych, zmianach zapalnych przewodu pokarmowego i astmie oskrzelowej, jest obecnie testowany w alergii pokarmowej [4,18]. FAHF-1 jest dobrze tolerowany, ponieważ nie obserwuje się żadnych działań toksycznych

w stosunku do wątroby i nerek nawet w najwyższych dawkach i długotrwałym stosowaniu [5].

Większość zestawów chińskich ziół, stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej, wymaga współcześnie standaryzacji głównie za pomocą chromatografów. Istotną rozdzielczość podziału chromatograficznego gwarantują wysokiej klasy spektrometry masowe typu LC-MS (liquid chromatography mass spectrometry), które wykorzystuje się do badań jakościowych chińskich ziół, odnoszących się do czystości, zanieczyszczeń toksycznymi metalami, pestycydami, mykotoksynami i określających substancje czynne [19]. Za pomocą powyższych metod przebadano formułę IBS-20, złożoną z 20 składników, które wykazały się odpowiednią jakością i powtarzalnością budowy. Autorzy tych publikacji sugerują, że ich metody mogą być wykorzystane jako referencyjne sposoby weryfikujące przydatność wszystkich formułacji chińskich ziół w praktyce klinicznej [7].

Duże możliwości tych technik w zakresie oceny substancji czynnych w tradycyjnych chińskich ziołach obrazują opublikowane ostatnio badania. W jednym z nich, za pomocą techniki HLCP (high performance liquid chromatography) można było zidentyfikować podstawowe frakcje (związki rozpuszczalne, alkaloidy, flawonoidy, terpenoidy, polifenole) zestawu FAHF-2 oraz 3 główne alkaloidy (jatroryzyna, palmatyna, berberyna), a następnie badać precyzyjnie wpływ każdego alkaloidu na aktywność mastocytów skórnych człowieka [5].

## Wyniki badań molekularnych i eksperymentalnych

Większość danych z tego zakresu uzyskuje się na podstawie badań eksperymentalnych na zwierzętach oraz badań laboratoryjnych *in vitro*, lub *ex vivo*. W jednym z eksperymentów wykorzystano uczulone świnki morskie, u których badano skuteczność tradycyjnych chińskich ziół (CTCM) podanych w nebulizacji w zapobieganiu wczesnej i późnej reakcji astmatycznej, ocenianej za pomocą pomiaru oporów przepływu powietrza w drogach oddechowych oraz markerów astmatycznego zapalenia [11]. Z opublikowanych danych wynika, że chińskie zioła normalizowały opór przepływu powietrza w fazie wczesnej reakcji astmatycznej na prowokację alergenem, a po 6 godzinach – zmniejszały liczbę eozynofiliów w surowicy krwi oraz stężenie interleukiny 5. (IL-5) w popłuczynach oskrzelowo – pęcherzykowych. W innym, podobnym modelu badawczym wykazano, że formuła XQLT posiada właściwości rozkurczowe,  $\beta_2$  mimetyczne oraz hamuje napływ eozynofiliów do oskrzeli uczulonych zwierząt [12]. Niemal identyczne wyniki uzyskano, wykorzystując XQLT [20] oraz STA-1 [13] w modelu mysim astmy oskrzelowej, w którym alergenem, użytym do prowokacji oskrzelowej było roztocze kurzu domowego. Ponadto, po zastosowaniu formuły zbliżonej do ASHMI, obserwowano hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego GATA-3 limfocytów Th2 oraz zmniejszenie populacji pamięciowych Th2, a metodą techniki miograficznej wykazano *ex vivo* spadek kurczliwości izolowanych skrawków tchawicy u myszy [21]. Efekt rozkurczowy w tych badaniach nie zależał od receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych, ale od wzrostu stężenia prostaglandyny E2.

FAHF-1 zapobiega anafilaksji u myszy uczulonych na orzeszki ziemne po prowokacji alergenem poprzez redukcję degranulacji mastocytów i uwalnianie histaminy, obniżenie swoistej IgE, a *in vitro* - hamowanie proliferacji limfocytów Th2 oraz syntezy IL-4, IL-5, IL-13 [22]. Jednocześnie obserwuje się wzrost aktywności Th1 wyrażony zwiększoną produkcją INF- $\gamma$  oraz IgG2. Z kolei, mikstura FAHF-2, podawana doustnie myszom uczulonym na orzeszki ziemne wykazuje się prewencją reakcji anafilaktycznej, utrzymującą się przez 4 tygodnie, a *in vitro* – redukcją liczby bazofilów i mastocytów oraz supresją ich aktywacji z udziałem IgE i receptora Fc $\epsilon$ RI [5]. FAHF-2 zapewnia także długotrwały antyanafilaktyczny efekt prewencyjny przed reakcjami spodziewanymi po

wielokrotnych prowokacjach alergenowych uczulonych zwierząt, co przypisuje się również zwiększeniu aktywności limfocytów CD8+.

Podobny skutek immunomodulacyjny uzyskano w badaniach in vitro na komórkach jednojądrzastych wyizolowanych z krwi dzieci uczulonych na orzeszki ziemne, stosując FAHF-2, które hamowały produkcję IL-5 i stymulowały wydzielanie INF- $\gamma$  [6]

## Skuteczność kliniczna

Publikowane badania kliniczne nad skutecznością chińskich ziół w chorobach alergicznych i astmie w większości odpowiadają kryteriom RCT, często są kontrolowane placebo, opisują wpływ na objawy schorzeń oraz uzasadniają mechanizm działania na poziomie molekularnym.

W podwójnie ślepej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próbie klinicznej z formułą ASHMI, podawano doustnie kapsułkowane zioła, porównując ich skuteczność u 91 chorych na astmę umiarkowaną i ciężką w wieku 18-60 lat, ze skutecznością 20 mg prednizonu [10]. Okazało się, że ASHMI były porównywalnie skuteczne w poprawie funkcji płuc (FEV1), redukcji objawów klinicznych oraz częstości stosowania  $\beta_2$  mimetyków, ponadto w porównywalnym zakresie zmniejszały obwodową eozynofilię, stężenie IgE, i uwalnianych przez Th2 prozapalnych cytokin (IL-5, IL-13). Obserwowano ponadto, że ASHMI zwiększały aktywność, opozycyjnego do cytokin Th2, INF- $\gamma$ , którego stężenie było istotnie mniejsze w grupie pacjentów otrzymujących prednizon, co świadczy o zupełnie innym mechanizmie działania obydwu leków.

Szereg mniej spektakularnych badań klinicznych nad skutecznością chińskich ziół w astmie dotyczyło ich działania w formie terapii dodanej do innych leków przeciwastmatycznych. W kontrolowanej placebo próbie klinicznej, w której dzieciom, z astmą umiarkowaną i ciężką, przez 4 miesiące podawano mMMDT uzyskano istotną poprawę funkcji płuc i punktową poprawę kliniczną w porównaniu z placebo [23]. Inne badanie randomizowane podwójnie ślepe, w którym zastosowano DCT u dzieci wykazało istotny spadek nadreaktywności oskrzeli w grupie leczonej [24], a podobnie wyniki uzyskano, stosując STA-1 i STA-2 [25].

Skuteczność kliniczną chińskich ziół wykazano również w leczeniu okresowego (sezonowego) i przewlekłego (całorocznego) nieżytu nosa oraz zatok w badaniach randomizowanych podwójnie zaślepionych. Formuła YYS podawana 109 pacjentom z całorocznym alergicznym nieżytem nosa przez 3 miesiące redukowała kichanie, ilość wydzieliny i blokadę nosa [2], a mikstura CHM podawana 49 pacjentom przez 6 tygodni powodowała istotną redukcję objawów i poprawę jakości życia, ocenianą za pomocą kwestionariusza RQLQ (ang.-Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire) [14]

Spektakularne wyniki badań na zwierzętach oraz ex vivo i in vitro, jakie uzyskano w zakresie hamowania reakcji anafilaktycznej wywołanej alergenem orzeszków ziemnych spowodowały szybki rozwój prób klinicznych z zastosowaniem chińskich ziół [4,5]. W otwartym badaniu fazy I z udziałem pacjentów uczulonych na orzeszki ziemne wykazano bezpieczeństwo mikstury FAHF-2 podawanej doustnie przez 6 miesięcy [26], co potwierdzono również próbą randomizowaną, podwójnie ślepą z placebo [27]. Badania drugiej fazy, których zadaniem, oprócz bezpieczeństwa, będzie wykazanie skuteczności klinicznej formuły FAHF – 2 w leczeniu osób uczulonych na orzeszki ziemne, orzechy, sezam, ryby i małże znajdują się na dużym poziomie zaawansowania [6].

Metaanaliza badań RCT zarejestrowanych w bazie Cochrane wskazuje na możliwość zastosowania chińskich ziół w atopowym zapaleniu skóry [28]. W czterech badaniach,

które spełniały kryteria włączenia do analizy, wykazano zmniejszenie świądu, objawów rumieniowych, rozległości zmian i poprawę jakości snu chorych na wyprysk atopowy. Formuła TCHM testowana w podwójnie zaślepionej, randomizowanej, kontrolowanej placebo próbie klinicznej u dzieci z atopowym zapaleniem skóry powodowała istotną poprawę kliniczną (obniżenie punktacji SCORAD - SCORing of [Atopic Dermatitis](#)), poprawę jakości życia (wzrost punktacji CDLQI - Children's Dermatology Life Quality Index) oraz zmniejszenie dawki miejscowych glikokortykosteroidów [17]. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu standaryzowanej formuły chińskich ziół – Zemaphyte [3] oraz PHF [16].

## Perspektywy badawcze i kliniczne

Formuły chińskich ziół mogą znaleźć w perspektywie swoje miejsce w leczeniu chorób alergicznych. Z pewnością rozwojowe będą badania zmierzające do izolacji substancji czynnych tych preparatów i formułacji leków na ich bazie. Obecnie obserwuje się przewagę argumentów, wynikających z badań eksperymentalnych i podstawowych, w tym molekularnych, w porównaniu z badaniami klinicznymi.

**Próby kliniczne odpowiadające rygorom RCT wciąż są nieliczne, przeprowadzone na małej liczbie pacjentów i w krótkim czasie obserwacyjnym, zatem wyniki tych badań, chociaż obiecujące, nie upoważniają do rekomendacji chińskich ziół, jako terapii standardowej w chorobach alergicznych.**

Na pewno, olbrzymie zainteresowanie problemem sprawi, że badania kliniczne osiągną etap IV fazy, po której będzie można sformułować bardziej zdecydowane wnioski.

Największe szanse w tym zakresie przewiduje się dla FAHF-2

w leczeniu chorób wynikających z nadwrażliwości alergicznej na pokarmy.

☐ Piśmiennictwo dostępne w redakcji

Pracę nadesłano: 2012-10-08

Zaakceptowano do druku: 2012-10-20

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)