

TOXICITA HVĚZDNICOVÝCH S PŘÍHLÉDNUTÍM K FARMACEUTICKÝM VÝZNAMNÝM DRUHŮM

LUDEK JAHODÁŘ a JANA KLEČÁKOVÁ

Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: jahodar@faf.cuni.cz

Došlo dne 29.III.1998

Klíčová slova: Asteraceae, hvězdnicovité, toxicita, přírodní látky

Obsah

1. Úvod
2. Toxikologicky významné produkty specializovaného metabolismu
 - 2.1. Kaurany
 - 2.2. Seskviterpenické laktony
 - 2.3. Thujon
 - 2.4. Pyrrolizidinové alkaloidy
 - 2.5. Polyiny
3. Závěr

1. Úvod

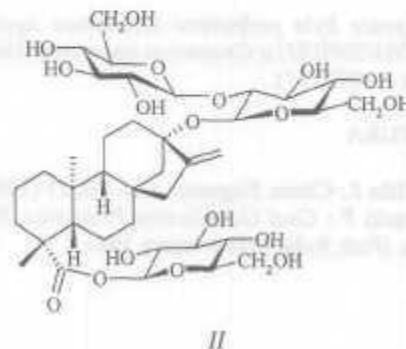
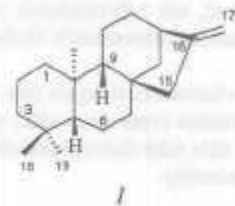
Čeď hvězdnicovitých rostlin (*Asteraceae*, *Compositae*) patří mezi druhově nejbohatší ve světové flóře. Zahrnují více než 21 000 druhů (V ČR je evidováno kolem 400) rozšířených po celé planetě od tropů po polární oblasti k hranicím vegetace. Jde převážně o byliny, v tropických oblastech roste i nemnoho druhů dřevin. Vytváří se v nich mohutný potenciál látek využitelných pro člověka. Primární a sekundární metabolické pochody přináší bohatství polysacharidů, olejů, silic, které na sebe obrací zájem potravinářského a farmaceutického průmyslu o tyto rostliny. Většina druhů má nápadná květenství - úbory, která je činí dekorativními. Mnohé jsou speciálně pro tyto účely šlechtěny a pěstovány. Člověk se tedy zcela běžně setkává s druhy hvězdnicovitých rostlin ve volné přírodě, mnohdy je účelově pěstuje pro konzumaci nebo dekoraci. Bohužel mnohé produkty metabolismu nejsou člověku (popř. zvířeti) zcela neškodné a jejich konzumace, či pouhý kontakt může přinést zdravotní problémy. Právě tyto problémy jsou námětem předkládaného textu.

2. Toxikologicky významné produkty specializovaného metabolismu

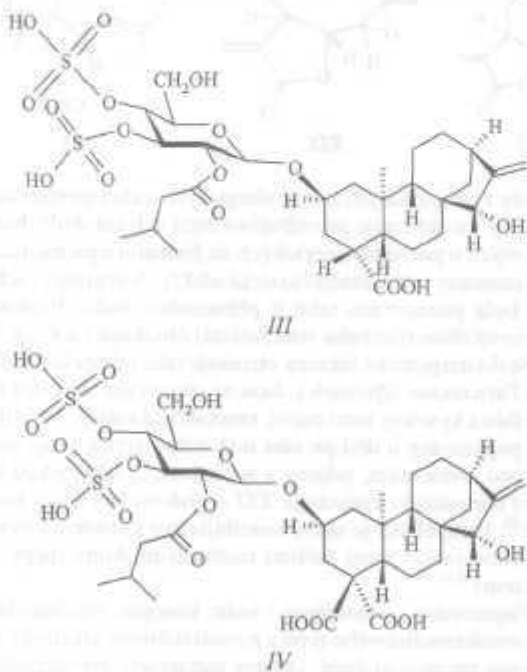
Inkrimovanými látkami jsou terpeny (kauranové deriváty, seskviterpenické laktony a thujon), pyrrolizidinové alkaloidy a polyiny (polyacetyleny).

2.1. Kaurany

Kaurany jsou diterpeny s rigidní tetracyclickou strukturou. V přírodě se většina kauranových derivátů vyskytuje ve formě derivátů kaurenu ((-)-kaur-16-en) (*I*). Kauren je též intermediátem biosyntézy řady rostlinných a houbových metabolitů, včetně giberelinů a diterpenových alkaloidů. Kaurany jsou v rostlinách široce rozšířené. Vykazují významnou biologickou aktivitu včetně toxicity. Ve vztahu k rostlinám čeledi *Asteraceae* je třeba se zmínit o kauranových glykosidech druhu *Stevia rebaudiana* a glykosidech 2-hydroxykaurenu a 2-hydroxy-19-norkaurenu označovaných jako atraktylosidy popř. karboxyatraktylosidy z rodu řepeň (*Xanthium*). Steviosid (*II*) izolovaný z listů stévie (*Stevia rebaudiana*) je široce užívanou náhražkou sacharosy u diabetických a anorektických diet. Vykazuje až 300x větší sladivost než sacharosa. Jeho využití jako potravního aditiva předcházely široké farmakologické a toxikologické studie, které vedly k limitované použitelné dávce 8 mg/kg/den (cit.¹). Toxikologicky významné studie prokázaly při vysokých dávkách mutagenitu u *Salmonella typhimurium*^{2,3}. Dávky 8 mg/kg u potkanů způsobovaly hypotenzi, zvýšenou diurézu anatriurézu^{4,5}. Podání steviosidu potkanům v dávce 1,5 g/kg podkožně zvyšovalo hladinu močoviny v krvi, plazmatického kreatininu a způsobovalo glykosurii. Způsobuje degeneraci buněk proximálních tubulů v ledvinách⁶. Perorální podávání steviosidu (2,5 g/kg/den) křečkům po 12 týdnů vyvolalo inhibici glukosové absorpce zprostředkované redukcí aktivity střevní Na^+/K^+ ATPasy a absorptivity v příslušné oblasti střeva. Nižší dávky nepůsobily žádné změny⁷. Steviosid a jeho aglykon steviol signifikantně ovlivňují řadu mitochondriálních funkcí, a to především narušením dílčích pochodů oxidační fosforylace⁸. Dlouhodobé a výrazné překračování doporučené dávky může, podle výše uvedeného, představovat určité zdravotní riziko.



Glykosidy atraktylosid (*III*) a karboxyatraktylosid (*IV*) vykazují strychninový účinek, jsou specifickými inhibitory ADP/ATP transportu přes mitochondriální membrány. Váží se na ADP/ATP nosič (adeninnukleotidtranslokasa) a stabilizují jej na vnější straně vnitřní mitochondriální membrány, tak je znemožněn přenos do matrix mitochondrie. Druhá karboxylová skupina v *IV* výrazně zvyšuje inhibiční efekt - *in vivo* je *IV* 10 krát toxičtější než *III*. Naopak aglykon pocházející od *III* je 150 krát méně aktivní než glykosid⁹. Intravenózně podaná dávka 13 $\mu\text{molu/kg}$ *IV* nebo 32,4 $\mu\text{molu/kg}$ *III* vyvolala u psů hlubokou hypoglykémii, respirační depresi a hypoxemii¹⁰. V izolovaných potkaních mitochondriích redukovala dávka 53 μmolu *III* dýchání na 50 % (cit.¹¹). 15-oxo-16,17-dihydroderivát *III* byl také izolován jako glukuronosid z lidské moči, toto lze vysvětlit metabolizací kaurenových derivátů přítomných v kávě^{12,13}. V čeledi *Asteraceae* byl tento typ látek prokázán jako toxické agens rodu *Xanthium*. *X. strumarium* a *X. spinosum* jsou zastoupeny i v naší flóře. V zahraniční literatuře jsou popisovány rozsáhlé intoxikace domácího skotu^{14,15}. Toxikologické studie se provádí i u nás¹⁶. Oba druhy jsou v některých zemích oblíbenou léčivou rostlinou.

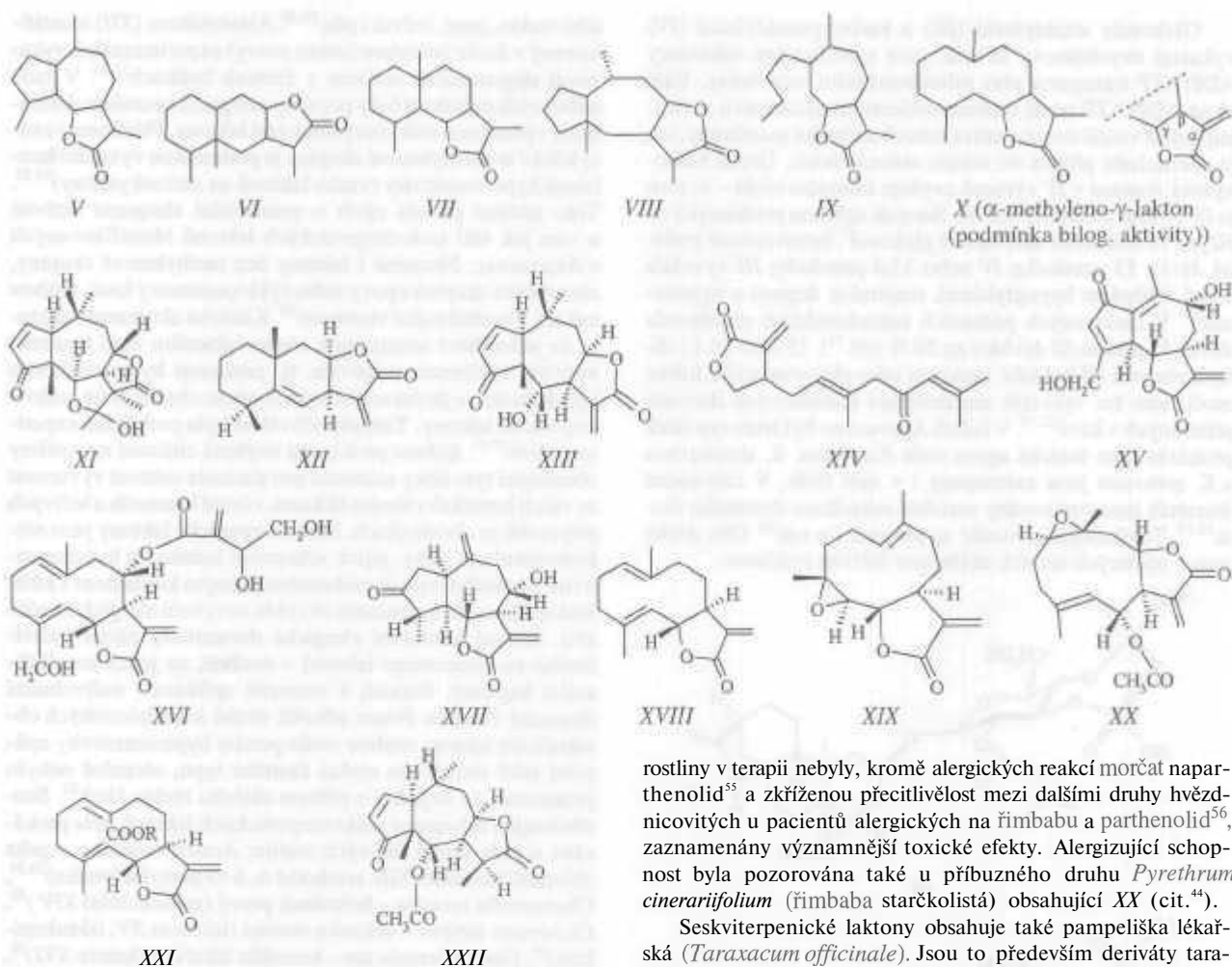


2.2. Seskviterpenické laktony

Seskviterpenické laktony se velmi hojně vyskytují v čeledi *Asteraceae*, často jsou hořkými, zřídka vonnými metabolity jejich druhů. Dělí se na několik strukturních typů - guajanolidy (*V*), eremofilanolidy (*VI*), eudesmanolidy (*VII*), pseudoguajanolidy (*VIII*), xanthanolidy (*IX*) a nejrozsáhlejší skupinou jsou germakranolidy (*X*). Tyto typy jsou obvykle druhově specifické^{17,18}. Vedle řady pozitivních biologických efektů (jsou účinnými látkami významných léčivých rostlin) vykazují některé nežádoucí až toxické, či alergenní účinky. Zvláště významné údaje byly zaznamenány v souvislosti s intoxikací ovcí spásajících druhy rodu *Helenium* (záplevák). Příčinou byl laktan tenulin (*XI*) způsobující podráždění zažíva-

cího traktu, jater, ledvin i plíc^{19,20}. Alantolakton (*XII*) identifikovaný v *Inula helenium* (oman pravý) experimentálně vykazoval degranulační aktivitu v žírných buňkách^{21,22}. V řadě odborných publikací byly popsány alergické kontaktní dermatitidy způsobené seskviterpenickými laktony. Přítomnost exocyklické α -methylenové skupiny je podmínkou vyvolání kontaktní hypersenzitivity (vazba laktanů na aminokyseliny)²³⁻²⁵. Toto zjištění přináší závěr o potenciální alergenní aktivitě u více jak 400 seskviterpenických laktanů identifikovaných v *Asteraceae*. Nicméně i laktany bez methylenové skupiny, ale nesoucí skupinu epoxy nebo cyklopentenový kruh, mohou mít též senzibilizující vlastnosti²⁶. Klinické zkušenosti ukazují, že jednotlivci senzitivní k těmto laktanům mají tendenci vytvářet zkříženou reaktivitu, tj. prokazují hypersenzitivitu i při kontaktu s jiným rostlinným druhem obsahujícím seskviterpenické laktany. Tato přecitlivělost byla prokázána experimentálně²⁷⁻³¹. Jednou prokázaná zvýšená citlivost na rostliny obsahující tyto látky znamená pro pacienta nutnost vyvarovat se všech kontaktů s těmito látkami, včetně kosmetik a léčivých přípravků je obsahujících. Seskviterpenické laktany jsou nízkomolekulární látky, jejich schopnost indukovat hypersenzitivitu pozdního typu je podmíněna přímým kontaktem s kůží. Jiná aplikace do organismu obvykle nevyvolá alergickou odezvu. Rozvoj kontaktní alergické dermatitidy závisí individuálně na koncentraci laktanů v rostlině, na jejich senzibilizující kapacitě, četnosti a intenzitě aplikace i individuální dispozici člověka. Pouze několik druhů hvězdnicovitých obsahujících laktany mohou vedle pozdní hypersenzitivity způsobit také alergickou reakci časného typu, nicméně nebylo prokázáno, že se jedná o přímou aktivitu těchto látek³². Senzibilizující schopnost seskviterpenických laktanů byla prokázána u řady druhů léčivých rostlin: *Arnica montana* - prha chlumní (helenalin *XIII*, arnikolid A, 6-O-acetylhelenalin)^{33,34}, *Chamomilla recutita* - heřmánek pravý (anthehtolulid *XIV*)³⁰, *Cichorium intybus* - čekanka obecná (laktucin *XV*, laktukopikrin)³⁵, *Cnicus benedictus* - benedikt lékařský (knicin *XVI*)³⁶, *Cynara scolymus* - artyčok zeleninový (grossheimin *XVIII*)³⁷, *Helianthus annuus* - slunečnice roční (1,2-anhydrido-4,5-dehydroniveusin-A ap.)³⁸, *Inula helenium* - oman pravý (*XII*, izoalantolakton a další)^{28,29,31,39}, *Lactuca sativa* - locika setá, *L. virosa* - locika jedovatá (*XV*, laktupikrin)⁴⁰, *Saussurea lappa* - chrpo vník lopuchový (kostunolid *XVIII*)⁴¹, *Pyrethrum parthenium* - řimbaba obecná (parthenolid *XIX*)⁴², *Pyrethrum cinerariifolium* - řimbaba starčekolistá (pyrethrosin *XX*)⁴³, *Taraxacum officinale* (glukosid kys. taraxinové *XXI*)⁴⁴ - pampeliška lékařská.

Druh *Arnica montana* a její tolerovaná náhražka *Arnica chamissonis* ssp. *foliosa* jsou tradičními léčivými rostlinami používanými ve značném počtu indikací. Prha, mimo jiné, obsahuje také až 0,3 % seskviterpenických laktanů, polyiny a prokázán byl pyrrolizidinový alkaloid. Vzpomenuté látky jsou často zdroji nežádoucích účinků. *XIII* je toxický pro savce (LD50 se pohybuje od 85 mg/kg u křečka, do 150 mg/kg u ovce)⁴⁵, intoxikace člověka je dokumentována pouze starými literárními údaji^{46,47}. Jsou popisovány: abortivní efekt, silné zvracení, tachykardie, hyperemie obličeje, bodavá bolest, dechová dysfunkce, smrt způsobená cirkulační paralýzou. Alergická reakce v podobě kontaktních dermatitid po topické aplikaci léčiv a kosmetik je prokázána i současnými studiemi a incidence hypersenzitivní odezvy se stále zvětšuje. Odpovědný je obsah *X* a jeho derivátů a arnikolid A (cit.⁴⁸) (*XXII*).



Výskyt laktonů vyvolávajících reakci organismu je zaznamenán i v heřmánku pravém. Rostlina je značně fytochemicky prostudována, její obsahové látky mají velmi dobrou terapeutickou hodnotu, nicméně obsah seskviterpenů (především XIV) a polyinů je příčinou i nežádoucích účinků. Pěstované (šlechtěné) chemotypy však obsahují toxické laktony minimálně. Běžně se vyskytují v příbuzném druhu *Anthemis cotula* - rmen smrdutý. Případy alergických reakcí (kontaktních dermatitid) na heřmánek jsou již dlouho zaznamenávány, i když v mnohých případech byla dodatečně zjištěna záměna za rmen. Za aktivitu je odpovědný XIV a hypersenzitivita na něj má charakter zkřížené reakce⁴⁹. Bylo popsáno několik případů zánětu spojivky, nosní sliznice, průdušek, astmatu až anafylaktické reakce po pití heřmánkového čaje a vdechnutí siličných par do plic⁵⁰⁻⁵⁴. Skutečná příčina není přesně definována - alergenem je pravděpodobně bílkovinná složka.

Pyrethrum parthenium (*Chrysanthemum parthenium*) - řimbaba obecná (nesprávně označovaná jako vratič obecný) obsahuje kromě silice nejméně 11 seskviterpenických laktonů (artekanin, kanin, chrysanthemolid, chrysanthenin A, B a další). Hlavním je XIX. Řimbaba je obecně uznávanou léčivou rostlinou, její indikační oblast zahrnuje bolesti hlavy včetně migrenózních, bolesti žaludku, zubů, menstruační obtíže ap. Je zajímavé, že přes obecně přijímanou opatrnost při využívání této

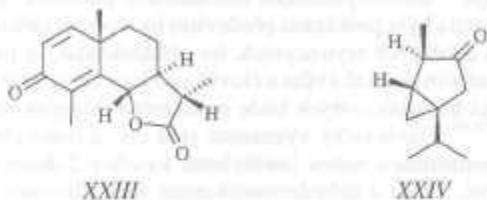
rostliny v terapii nebyly, kromě alergických reakcí morčat naparthenolid⁵⁵ a zkříženou přecitlivělost mezi dalšími druhy hvězdnicovitých u pacientů alergických na řimbabu a parthenolid⁵⁶, zaznamenány významnější toxické efekty. Alergizující schopnost byla pozorována také u příbuzného druhu *Pyrethrum cinerariifolium* (řimbaba starčekolistá) obsahující XX (cit.⁴⁴).

Seskviterpenické laktony obsahuje také pampeliška lékařská (*Taraxacum officinale*). Jsou to především deriváty taraxakolidu a kyseliny taraxinové, taraxakosid a další. Intoxikace jsou popisovány u dětí po sání mléčného latexu, projevují se nauzeou, zvracením, průjmy a arytmiemi⁵⁷. Alergickou kontaktní dermatitidu způsobuje XXI - glukosid kyseliny taraxinové⁵⁸. Pampeliška je slabý senzibilizátor s tendencí vyvolat zkříženou reakci mezi dalšími rostlinnými druhy (např. heřmánkem)⁵⁹⁻⁶⁰.

Eupatorium cannabinum - sadec konopáč obsahuje laktony germakranolidového typu a pyrrolizidinové alkaloidy s nasycenou necinovou částí. Ostatní metabolity pravděpodobně nebudou příčinou nežádoucích účinků. Seskviterpenický lakton eupatoriopikrin vykazuje LD₅₀ u myši 20–40 mg/kg (nitrobršně). Pro člověka používání drogy představuje potenciální zdravotní riziko a vyžaduje omezení v příjmu. Laktony jsou alergenní a to především v období kvetení⁶¹.

Zajímavým metabolitem z pohledu fyziologického působení je seskviterpenický lakton α -santonin (XXIII) z *Artemisia cinna* (pelyněk cicvárový). Rostlina není sice domácí provenience, nicméně ve farmacii patří k tradičním hlístopudným prostředkům, jejichž účinnost je dána výše uvedeným laktonem (přítomné jsou i jeho deriváty - artemisin, monogynin, mibulakton ap.). Terapeutická šíře santoninu není velká. Vnímavost na vedlejší účinky je velmi rozmanitá, obecně však vyšší u dětí⁶⁴. Letální dávka pro člověka byla zaznamenána po 15 mg/kg perorálního podání⁶⁵. U dětí může již 60 mg v jedné

dávce vyvolat vážné zdravotní komplikace a dvojnásobná dávka úmrtí⁶⁶. V jiném případě byly popisovány až trojnásobné dávky bez významnější odezvy. Konzumace 10 g *Flos ciniae* vedlo po dvou dnech k úmrtí⁶⁷. Intoxikace santoninem se projevuje bolestmi hlavy, apatií, poruchami sluchu, perspirací až kardiovaskulárním a respiračním kolapsem. K dalším popisovaným projevům patří bolestivé močení, albuminurie, hematurie, edém sleziny a hypotermie. Centrální nervový systém je santoninem stimulován až k epileptiformním křečím, mohou se projevit halucinace, závratě, těkavost i blouznění. Jsou ovlivněny receptory sítnice (xanthopsie), zpočátku stimulačně, později tlumivě⁵⁷.



2.3. Thujon

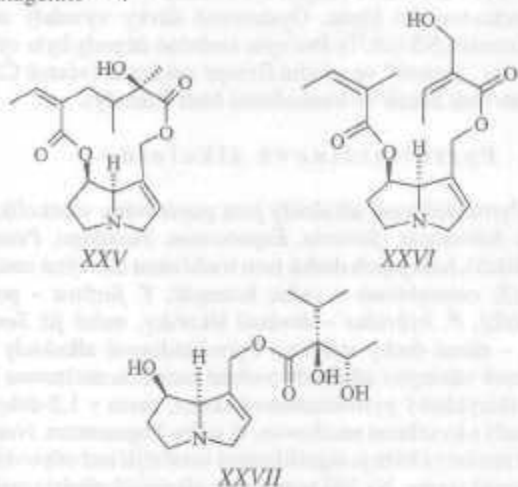
Seskviterpenické laktony jsou popisovány i v dalších druzích rodu *Artemisia*, nicméně toxicita rodu je vztahována především k obsahu thujonu (XXIV) - bicycklé monoterpenické složce silice pelyňku pravého (*A. absinthium*), kozalce kořeného (*A. dracunculoides*), pelyňku brotanu (*A. abrotanum*), pelyňku ročního (*A. annua*), pelyňku kamčatského (*A. verlotorum*) a dalších pelyňků (u nás se nevyskytují), ale také ve vřetici obecné (*Tanacetum vulgare*) a dalších rodech a jejich družích čeledi *Asteraceae*. Thujon je bicycklý thujanový monoterpenický keton. Silice ho obsahují 3 až 75 % (cit.⁶⁸). Kontakt pokožky se silicí obsahující thujon způsobí její podráždění, svědění až ekzémy. Po požití mohou vznikat zdravotní problémy doprovázené zvracením, průjmem, hypertenzí, tachykardií, krvácením žaludeční sliznice, bronchopneumonií, edémem plic, klonicko-tonickými křečemi a degenerativními změnami na játrech a ledvinách. Rozsah projevů podmiňuje dávka přijatého agens a citlivost organismu na thujon⁶⁹. Psychoaktivní vlastnosti látky jsou studovány v souvislosti s intoxikací označovanou jako *absintismus* vznikající následkem abúzu k alkoholickému nápoji - absintu. Tato populární lihovina konce minulého století obsahovala silici pelyňku pravého a dalších drog - zastoupení thujonu bylo značné. *Absintismus* jako zdravotní problém získal popularitu především pro svoji oblíbenost mezi velikány světové kultury. Koncem 80. let bylo publikováno několik odborných pojednání rekonstruujících zdravotní problémy Vincenta van Gogha. O něm se tradovalo, že své poetické vize měl podmíněné epilepsií a digitalisovou terapií, nicméně umělec nikdy epilepsií diagnostikovanou neměl a není známo, že by byl léčen digitalisem. Jeho abúzus alkoholického absintu byl však znám dobře. Dlouhodobé nadměrné pití absintu vedlo k exaltacím, sluchovým a zrakovým halucinacím, excitací, později k nepřijemným halucinacím, křečím, paranoi, akutní manii, bolestem hlavy a hyperestézií⁷⁰. Bezpochyby ovlivnění CNS bylo zapříčiněno obsahem thujonu v pelyňkové silici. Experimentálně bylo prokázáno podráždění žaludku po pelyňkové silici, nitrožilní podání (50 μ l) způsobí u králíků významnou excitaci

autonomního nervového systému s následnými projevy epileptického záchvatu. Thujon aplikovaný nitrožilně způsobuje klonicko-tonické křeče. Opakované dávky vyvolaly trvalé poškození CNS (cit.⁷¹). Pro výše zmíněné důvody byla výroba a prodej „absintu“ ve střední Evropě zakázána (včetně ČSSR, patrně však nikoli ve frankofonní části Kanady).

2.4. Pyrrolizidinové alkaloidy

Pyrrolizidinové alkaloidy jsou popisovány v několika rodech *Asteraceae* (*Senecio*, *Eupatorium*, *Tussilago*, *Petasites* a dalších), řada jejich druhů jsou tradičními léčivými rostlinami. (*E. cannabinum* - sádek konopáč, *T. farfara* - podběl lékařský, *P. hybridus* - devětisil lékařský, méně již *Senecio* spp. - různé druhy starček). Pyrrolizidinové alkaloidy jsou esterově vázanými alkaloidy tvořené bazickou necinovou složkou (bicycklý pyrrolizidinový skelet, často v 1,2-dehydroformě) a kyselinou necikovou, či jejím fragmentem. Nenasyčená necinová báze je signifikantně toxičtější než odpovídající nasycená forma. Na 360 popsanych alkaloidů představují makrocyclické diestery, diestery otevřené nebo monoestery. Na základě biogeneze je lze rozdělit do 5 strukturních skupin, z nichž 3 jsou typické pro *Asteraceae*⁷² - senecioninový typ (cca 100 struktur, XXV), triangularinový typ (60 struktur, XXVI) a lykopsaminový typ (cca 110 struktur, XXVII). Pyrrolizidinové alkaloidy byly nalezeny v kořenech, stoncích i květenstvích ve všech vývojových stupních. Je prokázána orgánová a pletivová specifická distribuce. Jsou syntetizovány v kořenech ve formě N-oxidů, poté lýkovou částí svazků cévních transportovány do místa uskladnění - bunčných vakuol. V hydrofilním prostředí vakuol jsou uloženy v původní N-oxidové formě. Ztrátou vody mohou přecházet do formy terciární báze⁷³. Bylo prokázáno, že solím podobné polární N-oxidy jsou metabolicky netoxické a nejsou nebezpečné. Chovají se jako aminokyseliny - nemohou přecházet nespecificky mezi subbunčnými nebo bunčnými kompartmenty na rozdíl od většiny terciárních alkaloidů. Transmembránový transport N-oxidů by vyžadoval specifický membránový nosič. N-Oxidy jsou relativně nestálé, lehce redukovatelné (stačí přítomnost cysteinu). Ve střevech obratlovců jsou netoxické N-oxidy redukovány na toxické terciární alkaloidy, tyto díky své lipofilitě neprotonovaného stavu pasivně pronikají membránami⁷⁴. V jaterních buňkách jsou enzymově oxidovány na odpovídající pyrrolový derivát, který hydrolyzou přechází na derivát s vysoce alkylující exocyclickou methylenovou skupinou. Je to poněkud nešťastný metabolický proces, protože multifunkční oxidasy jsou obvykle odpovědné za detoxikační procesy probíhající v játrech^{75,83}. N-Oxidy jsou lehce extrahovatelné z rostlinného materiálu, jsou tedy jistou součástí čajového nálevu připraveného z inkriminované drogy. Alkaloidy se výše uvedeným mechanismem rychle koncentrují v cílových orgánech - játrech a plicích. Podléhají detoxikační biotransformaci molekuly, a jak je uvedeno výše, jedna z jejích cest vede paradoxně k tvorbě pyrrolových derivátů silně elektrofilního charakteru, které po ztrátě zbytku kyseliny necikové reagují s nukleofily. Výsledkem jsou kovalentní spojení s proteiny, RNA a DNA. Tzv. kovalentní vazebný index k DNA (CBI) makrocyclických diesterových pyrrolizidinových alkaloidů - senecioninu nebo seneciofyllinu je silnější než odpovídající hodnota pro benzpyren, stejná jako pro acetylaminofluoren a jen o málo nižší než pro aflatoxiny^{76,88}. Tento proces

Je v bezprostředním vztahu k hepatotoxicitě, karcinogenitě a mutagenitě⁸⁹⁻⁹².

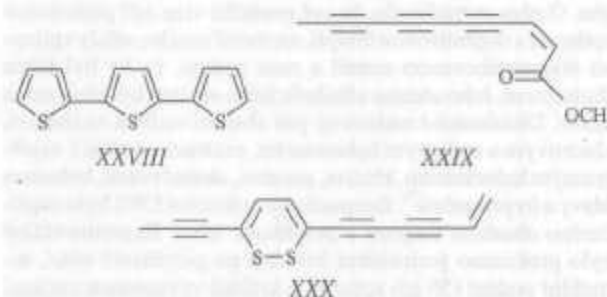


Není pochyb, že tyto alkaloidy jsou toxické pro člověka, bylo popsáno mnoho případů intoxikací po příjmu pyrrolizidinových alkaloidů ve formě fytofarmakanebo potravy. Klinický obraz korespondoval s poškozením jater, rozvojem cirhózy a ascitu. Klíčovým syndromem intoxikace těmito alkaloidy je veno-okluzivní onemocnění (VOD) - senecióza. Extrapolovaná smrtelná dávka těchto alkaloidů se pohybuje od 0,5 mg/kg do 3,3 mg/kg denního příjmu⁷⁷⁻⁷⁹. Senecióza je především onemocnění domácích zvířat (nejznámější je „Žďárská choroba koní“) spásajících louky kontaminované starčkem (*Senecio*) nebo otočnickem (*Heliotropium* z čeledi *Boraginaceae*), nicméně byla popsána řada závažných VOD u člověka. V roce 1988, na základě rozsáhlých fytofarmakoepidemiologických studií, byl zaznamenán nejzávažnější případ intoxikace člověka⁸⁰. Bylo diagnostikováno VOD u novorozence, bezpochybně byla prokázána příčina v pravidelném příjmu alkaloidů jeho matkou v těhotenství. Matka si dlouhodobě připravovala léčivý čaj z podbělu a devětsilu. VOD způsobené těmito látkami se rozvíjí do tří stupňů: akutní VOD syndrom, subakutní a chronický VOD syndrom. Mortalita je signifikantně vyšší než u jiných forem cirhotického poškození jater. Identické symptomy jsou popisovány u všech případů intoxikací zvířat i experimentálních stavů⁸¹⁺⁸², navíc tyto experimenty prokázaly poškození nejen jaterní tkáň, ale také plic, přičemž platí, že toxické metabolity mohou vznikat pouze v játrech. Je zřejmé, že jejich distribuci zajišťuje krevní transport⁸³⁺⁸⁴. Bylo prokázáno, že také jaterní tkáň lidského plodu je schopna metabolizovat alkaloidy na toxické pyrroly⁸⁵, případ novorozence s VOD byl již vzpomenut. Také experimenty na potkaních a myších v období březosti a laktace určují tato období jako riziková pro nový organismus^{86,87}. Dosud registrované výsledky toxikologických studií vedly k limitování příjmu alkaloidů. Pro vnitřní použití je doporučen denní příjem pod 10 mg pyrrolizidinových alkaloidů, pro externí 100 mg po dobu maximálně 6 týdnů v roce. Také homeopatika nesmějí obsahovat více než 1 ppm těchto alkaloidů⁶¹⁺⁶². Zásadní omezení platí pro dobu těhotenství a laktace.

Pyrrolizidinové alkaloidy poškozuji kromě jater a plic i další systémy. Bylo popsáno poškození centrálního nervového systému (Ozhalanger encephalitis)³⁶.

2.5. Polyiny

Více než 700 polyacetylenových sloučenin (polyinů) a jejich derivátů bylo dnes již izolováno a popsáno, podstatná část z nich je zastoupena v družích čeledi *Asteraceae*^{93,99}. Jejich tvorbu v organismu rostliny doprovází zatím řada otázek, nicméně je prokázán jejich cytotoxický efekt vůči bakteriím, houbám, nematodům a hmyzu. Neaktivnější jsou thiofenové, furanové a disulfidové deriváty a zvláště významný chemotaxonomický atribut - terthiofen (XXVIII), jejichž výskyt je omezen právě do čeledi hvězdnicovitých. Tyto látky jsou fotosenzibilizátory, ale jejich toxicita může být komplexnější, zahrnující i nefotodynamické mechanismy působení. I když fototoxicita byla prokázána především na mikroorganismech, hmyzu a lidských erytrocytech, lze předpokládat, že patologie kožních defektů zvířat a člověka po kontaktu s některými zástupci hvězdnicovitých bude podmíněna stejnými mechanismy⁹⁴⁺⁹⁵. Fototoxicky významné jsou *cis*- a *trans*-izomery dehydromatrikaria esteru (methylester kyseliny 2-decen-4,6,8-triinoové, XXIX) a dehydromatrikarinol identifikované v peříčku Černobýlu, v družích heřmánku a řebříčku, thiarubrin A (XXX), C (dithiacyklohexadienový polyin) izolovaný z třapatky srstnaté (*Rudbeckia hirta*), thiofenové polyiny ze svatoliny cypřišové (*Santolina chamaecyparissus*) a ambrózie (*Ambrosia* spp.), furanový poly-en-in i spirocyklický difuranový polyin kopretiny bílé (*Leucanthemum vulgare*)^{94,95}. Zvláštní pozornost by vyžadoval velmi specifický metabolit XXVIII s významnou biologickou aktivitou (obvykle přiřazovaný ke skupině thiofenových polyinů), jeho význam však klesá, zaměříme-li se na farmaceuticky využitelné druhy čeledi. Rozvoj fototoxické reakce je podmíněn řadou faktorů, mnohé dermatitidy popisované jako výsledek kontaktu s rostlinou nemusí být následkem fotodynamického působení. Toto se rozvíjí v případě polyacetylenů dvojím mechanismem. Typ I - zahrnuje tvorbu aktivované látky při působení UV záření - pravděpodobně volného radikálu, který pak poškozuje buňky. Typ II - polyiny přenášejí energii k molekulárnímu kyslíku a mění jej v toxický singletový kyslík působící v cílové buňce. První je typický pro acyklické řetězce, biologická aktivita je závislá na počtu konjugovaných trojných vazeb. Cyklické části v molekule garantují průběh II. typu⁹⁶⁻⁹⁸. Projevy poškození jsou popisovány jako anomálie v buněčném dělení, změna permeability membrán a s tím související změny v aktivních transportních procesech, poruchy glykolýzy a buněčného dýchání, porušení syntézy bílkovin a DNA a buněčná smrt. Klinické projevy fotosenzibilizace závisí na typu fotodynamické látky, jaké její množství se dostalo periferním oběhem do pokožky, jak dlouhé bylo působení UV záření (stupeň poškození ovlivňuje ochrana pokožky před působením záře-



ni). Počáteční svědění, pálení a celkový nepokoj následuje erytém, časté sekundární infekce mohou vést až k nekrotizaci velkých ploch pokožky. Z celkových projevů se může objevit žloutenka. Podle dosavadních znalostí fototoxické metabolity rostlin čeledi *Asteraceae* nedosahují takové toxikologické významnosti jako fotosenzibilizátory přítomné v jiných čeledích cévnatých rostlin⁹⁵.

3. Závěr

Nakonec bychom se odvolali na název článku, který ukazuje hranice našeho zájmu o bioaktivní metabolity rostlin čeledi hvězdnicovitých. Spektrum obsahových látek tak rozsáhlého taxonu je natolik různorodé, že bychom pracovali s podstatnou částí databáze strukturních typů produktů rostlinného metabolismu, abychom jej postihli. Řada autorů tak učinila již před námi⁹⁹⁻¹⁰¹, nicméně informační smršť přinášející ročně až 10 000 identifikovaných nových přírodních látek a jejich derivátů do paměťových katalogů si žádá užší třídění zájmů. Farmaceutické prostředí dnes zajímá především interakce mezi látkou (léčivo, jed) a organismem (člověka, zvířete), terapeutická šíře, biologická dostupnost, nežádoucí a toxické účinky, eliminace z organismu. Snaha Evropské unie o unifikaci požadavků na kvalitu všech typů léčiv včetně fytofarmak zvyšuje zájem o toxikologické studie vegetabilních drog a jejich biologicky aktivních metabolitů, které chyběly nebo byly nedostatečné. Toxikologie přírodních látek je součástí pre- i postgraduální výchovy posluchačů farmacie. Tímto směrem se ubírají i některé naše výzkumné projekty.

Realizace výzkumných projektů a napsání této publikace je umožněno grantovou podporou FRVS č. F1388/199, GA UK 115/1998/B B10.

LITERATURA

- Xili L., Chengijany B., Ervi X., Reiming S., Yuengming W., Haodong S., Zhiyian H.: *Food Chem. Toxicol.* **30**, 957 (1992).
- Matsui M., Sofuni T., Nohmi T.: *Mutagenesis* **11**, 565 (1996).
- Procinska E., Bridges B. A., Hanson J. R.: *Mutagenesis* **6**, 165 (1991).
- Melis M. S.: *J. Ethnopharmacol.* **36**, 213 (1992).
- Melis M. S.: *J. Nat. Prod.* **55**, 688 (1992).
- Toskulkao C., Deechakawan W., Leardkamolkan V., Glinsukon T., Buddhasukh D.: *Phytother. Res.* **8**, 281 (1994).
- Toskulkao C., Sutheerawatanananon M.: *Nutr. Res.* **14**, 1711 (1994).
- Vignais P. V., Duce E. D., Vignais, P. M., Huet J.: *Biochim. Biophys. Acta* **118**, 465 (1966).
- Ishii E. L., Schwab A. J., Bracht A.: *Biochem. Pharmacol.* **36**, 1417 (1987).
- Koechel D. A., Krejci M. E.: *Toxicol.* **79**, 45 (1993).
- Obatomi D. K., Bach P. H.: *Tox. Lett.* **82**, 89 (1996).
- Maier H. G., Wewetzer H.: *Unters. Forsch.* **167**, 105 (1978).
- Ludwig H., Obermann H., Spittler G.: *Chem. Ber.* **107**, 2409 (1974).
- Cole R. J., Stuart B. P., Landsen J. A., Cox R. H.: *J. Agric. Food Chem.* **28**, 1330 (1980).
- Cutler H. G., Cole R. J.: *J. Nat. Prod.* **46**, 609 (1983).
- Jahodář L.: Dosud nepublikováno.
- Seaman F. C.: *Bot. Rev.* **48**, 121 (1982).
- Rodriguez E., Towers G. H. N., Mitchell J. C.: *Phytochemistry* **15**, 1573 (1976).
- Herz W., v knize: *Effects of poisonous plant on livestock* (Keeler R. F., van Kampen K. R., James L. R., ed.). Academic Press, New York 1978.
- Kim H. L., Rowe L. D., Camp B. J.: *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* **11**, 647 (1975).
- Witzel D. A., Ivie G. W., Dollahite J. W.: *Am. J. Vet. Res.* **37**, 859 (1976).
- Elissalde M. H., Drowe L., Elissalde G. S.: *Am. J. Vet. Res.* **44**, 1894 (1983).
- Picman A. K., Rodriguez E., Towers G. H. N.: *Chem. Biol. Interact.* **28**, 83 (1979).
- Dupuis G., Mitchell J. C., Towers G. H. N.: *Can. J. Biochem.* **52**, 575 (1974).
- Dupuis G., Benezra C., Schlewer G., Stampf H.: *Molec. Immunol.* **17**, 1045 (1980).
- Hausen B. M., Schmalte H. W.: *Cont. Derm.* **75**, 329 (1985).
- Picman A. K., Picman J., Towers G. H. N.: *Cont. Derm.* **8**, 294 (1982).
- Benezra C., Schlewer G., Stampf J. L.: *Rev. Franc. Allergol.* **18**, 31 (1979).
- Bleumink E., Mitchell J. C., Geissman T. A., Towers G. H. N.: *Cont. Derm.* **2**, 81 (1976).
- Hausen B. M., Busker E., Carle R.: *Planta Med.* **50**, 229 (1984).
- Stampf J. L., Schlewer G., Ducombs G., Foussereau J., Benezra, C.: *Br. J. Derm.* **99**, 163 (1978).
- Senff H., Kalveram K. J., Huhlwein A., Hausen B. M.: *Allergology* **72**, 51 (1989).
- Epstein W. L., Reynolds G. W., Rodriguez E.: *Arch. Derm.* **7/6**, 59 (1980).
- Manners C. D., Ivie G. W., Mac Gregor J. T.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **45**, 629 (1987).
- Hausen B. N., Andersen K. E., Helander I., Gensch K. H.: *Cont. Derm.* **15**, 246 (1986).
- De Smet P. A. G. M., Keller K., Hånsel R., Chandler R. F. (ed.): *Adverse Effects of Herbal Drugs*, sv. 1, str. 196, 231. Springer Verlag, Berlin 1992.
- Hausen B. M.: *Allergiepflanzen-Pflanzenallergene*, sv. 1. Ecomed, Landsberg-München 1988.
- Hausen B. M., Spring O.: *Cont. Derm.* **20**, 326 (1989).
- Calnan C. D.: *Cont. Derm.* **4**, 115 (1978).
- Hausen B. M., Andersen K. E., Helander I., Gensch K. H.: *Cont. Derm.* **75**, 246 (1986).
- Cheminat A., Stampf J. L., Benezra C., Farrall M. J., Frechet J. M. J.: *Acta Derm. Venerol.* **61**, 525 (1981).
- Hausen B. M., Osmundsen E.: *Acta Derm. Venerol.* **63**, 63 (1983).
- Mitchell J. C., Dupuis G., Towers G. H. N.: *Br. J. Derm.* **86**, 568 (1972).
- Hausen B. M.: *Derm. Beruf Umwelt* **30**, 51 (1982).
- Williams W. L., Chang G. S., Hall I. H., Lee K. H.: *Biochemistry* **23**, 5637 (1984).
- Forst A. W.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* **201**, 242 (1943).

47. Merdinger O.: Münch. Med. Wschr. 85, 1469 (1938).
48. Willuhn G.: Dtsch. Apoth. Ztg. 126, 2038 (1986).
49. Hausen B. M., Busker E., Carle R.: Planta Med. 50, 229 (1984).
50. Benner M. H., Lee H. J.: J. Allerg. 52, 307 (1973).
51. Casterline C. L.: JAMA 244, 330 (1980).
52. Zuskin E., Zkuric Z.: Br. J. Indust. Med. 41, 88 (1984).
53. Subiza J., Subiza J. L., Hinojosa M., Garcia R., Jerez M., Valdivieso R., Subiza E.: J. Allergy Clin. Immunol. 84, 353 (1989).
54. Subiza J., Subiza J. L., Alonso M., Hinojosa M., Garcia R., Jerez M., Subiza: Ann. Allergy 65, 127 (1990).
55. Hausen B. M., Osmundsen P. E.: Acta Derm. Venerol. 63, 308 (1983).
56. Schmidt R. J., Kongston, T.: Cont. Derm. 13, 120 (1985).
57. Roth L., Daunderer M., Kormann K.: *Giftpflanzen - Pflanzengifte*, 3. vyd., str. 125, 637. Ecomed, Landsberg-München 1988.
58. Hausen B. M.: Dermatosen 30, 51 (1982).
59. Zeller W., De Gols M., Hausen B. M.: Arch. Dermatol. Res. 277, 28 (1985).
60. Larregue M., Rat J.-P., Gallet P., Bressieux J. M., Poussot J. L.: Ann. Dermatol. Venerol. (Paris) 105, 547 (1978).
61. Anonymus: Pharm. Ztg. 135, 2532, 2623 (1990).
62. Wiesenauer M.: *Homoopathie für Apotheker und Ärzte*. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart 1989.
63. Evans F. J., Schmidt R. J.: Planta Med. 38, 289 (1980).
64. Steinegger E., Hänsel R.: *Lehrbuch der Pharmakognosie*, 5. vyd., str. 167. Springer-Verlag, Berlin 1992.
65. Hänsel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. (ed.): *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, 5. vyd., sv. 4: *Drogen A-D*, str. 368. Springer-Verlag, Berlin 1992.
66. Blacow N. W., Wade A. (ed.): *Martindale The Extra Pharmacopoeia*, 26th Edn, str. 156. The Pharmaceutical Press, London 1972.
67. Lewin L.: *Gifte und Vergiftungen. Lehrbuch der Toxikologie*, 5. vyd., str. 758. Karl F. Haug Verlag, Ulm/Donau 1962.
68. Banthorpe D. V., Baxendale D., Gatford C., Williams S. R.: Planta Med. 20, 147 (1954).
69. Jahodář L., v knize: *Solutio*, str. 135. Medom, Praha 1997.
70. Albert-Puleo M.: Econ. Botany 32, 65 (1978).
71. Arnold W. N.: JAMA 260, 3042 (1988).
72. Hartmann T., Witte L., v knize: *Alkaloids: Chemical & Biological Perspectives* (Peletier S. W., ed.), sv. 9. Pergamon, GB-Trowbridge 1995.
73. Hartmann T., Ehmké A., Eilert U., Borstel K. von, Theuring C.: Planta 777, 98 (1989).
74. Hartmann T.: *Chemoecology* 5/6, 3/4, 139 (1994/1995).
75. Molyneux R. J.: Rev. Latinoamer. Quím. 19, 135 (1988).
76. Eastman D. F., Dimenna G. P., Segall J.: Drug Metabol. Dispos. 16, 236 (1982).
77. Kumana C. R., Ng M., Lin H. J., Ko W., Wu P. C., Todd D.: Gut 26, 101 (1985).
78. Culvenor C. C. J., Edgar J. A., Smith L. W., Kumana C. R., Lin H. J.: Lancet 1, 978 (1986).
79. Datta D. J., Khuroo M. S., Mattocks A. R., Aikat B. K., Chhuttani P. N.: J. Assoc. Phys. India 26, 383 (1978).
80. Roulet M., Laurini R., Rivier L., Calame A.: J. Pediatr. 112, 433 (1988).
81. Stuart K., Bras G.: Quart. J. Med. 26, 291 (1957).
82. Schoental R.: Israel J. Med. Sci. 4, 1133 (1968).
83. Barnes J. M., Magee P. N., Schoental R.: J. Pathol. Bacteriol. 88, 521 (1964).
84. Butler W. H., Mattocks A. R., Barnes J. M.: J. Pathol. 700, 169 (1970).
85. Armstrong S. J., Zuckerman A. J.: Nature 228, 569 (1970).
86. Luthy L., Heim T., Schlatter C.: Toxicol. Lett. 77, 283 (1983).
87. Mattocks A. R., White I. N. H.: Chem. Biol. Interact. 15, 173 (1973).
88. Eastman D. F., Dimenna G. P., Segall J.: Drug. Metabol. Dispos. 76, 236 (1982).
89. Takanashi H., Umeda M., Hirono J.: Mut. Res. 78, 67 (1980).
90. Kraus C., Abel G., Schrimmer O.: Planta Med. 57, 89 (1985).
91. Styles J., Ashby J., Mattocks A.: Carcinogenesis 7, 161 (1978).
92. Anonymus: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans* 10, 265 (1976), 31, 206 (1983).
93. Bohlmann F., v knize: *Chemistry and Biology of Naturally Occurring Acetylenes and Related Compounds* (Lam J., Breteler H., Arnason T., Hansen L. ed.). Elsevier, Amsterdam 1988.
94. Hudson J. B., Graham E. A., Lam J., Towers G. H. N.: Planta Med. 57, 69 (1991).
95. Baloun J., Jahodář L., Leifertová I., Štípek S.: *Rostliny způsobující otravy a alergie*. Avicenum, Praha 1989.
96. Constabel C. P., Neil Towers, G. H.: Planta Med. 55, 35 (1989).
97. McLachlan D., Arnason T., Lam J.: Photochem. Photobiol. 39, 177 (1984).
98. MacRae D. G., Yamamoto E., Towers G. H. N.: Bioch. Biophys. Acta 82, 488 (1985).
99. Christensen L. P., Lam J.: Phytochemistry 30, 2453 (1991).
100. Hegnauer R., v knize: *The Biology and Chemistry of the Compositae* (Heywood V. H., Harborne J. B., Turner B. L., ed.), str. 1, 283. Academic Press, London 1977.
101. *Dictionary of Natural Products*. Version 6:1. Chapman Hall - Electronic Pub. Div., London 1997.

L. Jahodář and J. Klečáková (Department of Pharmaceutical Botany and Ecology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové): **Toxicity with Respect to Pharmaceutically Important Species in the Family Asteraceae**

The large family of *Asteraceae* yields a broad spectrum of biologically active metabolites. Many of these compounds are applicable in medicine, some of them, however, exhibit adverse effects and a health risk, especially in self-medication with medicinal plants. The article is concerned with the toxicity of caurane diterpenes, sesquiterpenic lactones, thujone, pyrrolizidine alkaloids and polyynes. The biological activity and its intensity is related to the chemical structure, the mechanism of the effect and the clinical manifestations of intoxications are described forty species of medicinal plants are included with their potential adverse effects on human and animal organisms.