

Rimbaba obyčajná vo fytoterapii migrény

PharmDr. Mgr. Elena Kurin, PhD.

Katedra farmakológie a botaniky, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

Migréna je ochorenie, ktoré charakterizujú ataky krátkej, pulzujúcej, unilaterálnej bolesti hlavy so sprievodnými príznakmi. Toto ochorenie v určitej epizóde života spoločensky ochromuje asi desatinu populácie. Pri migréne prevláda farmakologická liečba, no v prípade, že nie je možná, prichádza do úvahy fytoterapia, ktorá ponúka tradičný rastlinný liek: vňať rimbaby obyčajnej. Účinnou zložkou sú partenolidy patriace do skupiny seskviterpénových laktónov, ktoré majú protizápalovú aktivitu, účinok na trombocyty a sú schopné inhibovať väzbu sérotonínu na vlastné receptory. Svoje profylaktické antimigrenózne účinky potvrdila aj vo viacerých klinických štúdiách. Rastlina môže spôsobovať u citlivých jedincov alergie, avšak užívanie drogy je inak bezpečné, vďaka čomu ju Výbor pre rastlinné lieky (člen EMA) ako tradičný rastlinný liek indikuje na profylaxiu migrenózneho bolesti hlavy (po vylúčení vážneho zdravotného stavu lekárom).

Kľúčové slová: rimbaba obyčajná, migréna, partenolidy, bolesť hlavy, *Tanacetum parthenium*

Feverfew tops in migraine phytotherapy

Migraine is a disease characterized by the attacks of short, pulsating, unilateral headache with accompanying symptoms. This disease in a certain episode of life paralyzes the circa of a tenth of the population. Treatment is predominantly pharmacological, but if it is not possible, phytotherapy is available, offering a traditional herbal remedy, the feverfew tops. The active ingredients are partenolides, belonging to a group of sesquiterpene lactones, which have anti-inflammatory activity, thrombocyte activity, and possess the ability to inhibit the binding of serotonin to their receptors. Its prophylactic antimigraine effects have been confirmed in several clinical trials, as well. Except for a strong allergic potential, the plant is relatively safe. The Committee for Herbal Medicinal Products (member of EMA) indicate feverfew as a traditional herbal medicine for the prophylaxis of migraine headaches (after serious medical condition exclusion by medical doctor).

Key words: feverfew, migraine, parthenolide, headaches, *Tanacetum parthenium*

Prakt. lekár., 2019;9(2):87-90

Migréna

Prvá zmienka o migréne sa nachádza na sumerskej doštičke štyri až tri tisíc rokov pred Kristom. Detailný opis podal Hippokrates (460 – 377 pred Kr.) a grécky lekár Galén (129 – 201 pred Kr.), ktorý vytvoril slovo *hemikranie* (polovica lebky), aby mohol opísať typické bolesti v jednej polovici hlavy pri migréne. Neskôr sa toto slovo v latinčine pretvorilo na *hemigrannae* a *migrannae* a do dneška sa uchovalo v tvare migréna. Podľa medzinárodnej klasifikácie bolesti hlavy, ktorú vypracoval Výbor pre klasifikáciu bolesti hlavy Medzinárodnej spoločnosti pre bolesti hlavy (IHS) v roku 1988, je migréna charakterizovaná atakmi pulzujúcej, prevažne unilaterálnej bolesti hlavy, trvajúcej obvykle 4 – 72 hodín a je sprevádzaná aspoň jedným z nasledujúcich príznakov: nauzeou, vracaním, foto- a fonofóbiou (1). Rozlišujeme dva typy migrén: migrény s aurou a migrény bez aury. Migrény najčastejšie začínajú v detstve alebo pri dospievaní (2) a po väčšine sa vracajú v priebehu celého života pacienta.

Podľa francúzskej celonárodnej epidemiologickej štúdie s použitím kritérií IHS je prevalencia migrény vo Francúzsku 8 % (pri zaradení hraničných stavov 12 %), pomer žien k mužom je 3 : 1. American Migraine Study vykonala dotazníkovou metódou vo vybraných rodinách reprezentujúcich populáciu USA vo vekovej skupine 12 – 80 rokov štúdiu, ktorá preukázala prevalenciu migrény v USA v 12 % populácie, s pomerom žien k mužom 3 : 1. V populácii vo Veľkej Británii bola stanovená prevalencia migrény až na 14,7 % s pomerom mužov k ženám 2 : 1 (1).

Aj napriek širokému spektru liekov na akútnu a preventívnu liečbu migrén nie je farmakologická liečba vhodná pre všetkých pacientov, najmä u tých pacientov, u ktorých hrozí nadužívanie liekov, či v prípade, že je migrenik polymorbídny, nemusí byť napokon liečba účinná na 100 %. Z alternatívnych či komplementárnych prístupov možno spomenúť behaviorálne liečebné prístupy, (návčik relaxácie, techniky biofeedbacku), akupunktúru, manipuláciu krčnej chrčtice,

hypnózu či mobilizačnú liečbu. Tieto praktiky sa zameriavajú skôr na prevenciu migrén (2). V profylaxii má svoje miesto aj zmena diétného režimu, ako aj fytoterapia.

Rimbaba obyčajná

Výbor pre rastlinné lieky (člen Európskej liekovej agentúry) predstavuje v Monografii o vňati rimbaby obyčajnej tradičné použitie tejto drogy na profylaxiu migrenózneho bolesti hlavy (po vylúčení vážneho zdravotného stavu lekárom) (3). Rimbaba obyčajná, (obrázok 1 a 2) *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip. (syn. *Chrysanthemum parthenium* (L.) Bernh.) z čeľade Asteraceae, má svoj pôvod v oblasti od juhovýchodnej Európy po východný Kaukaz, no dnes rastie naprieč celou Európou i Spojenými štátmi americkými (4). Je to viacročná rastlina s rozkonárenou byľou, listy sú perovito zložené do pretiahnutých segmentov spätne delených do laločnatých. Úbor tvorí žlté rúrkovité kvety terča a biele jazykovité kvety lúča (5). Liekopisnou drogou je sušená, celá alebo rezaná nad-

Obrázok 1. Nadzemné časť rimbaby obyčajnej (autor: Silvia Bittner Fialová)



Obrázok 2. List rimbaby obyčajnej (zdroj: https://en.wikipedia.org/wiki/Tanacetum_parthenium)



zemná časť, pričom je v sušenej droge požadovaný minimálne 0,20 % obsah seskviterpénových laktónov: partenolidov ($C_{15}H_{20}O_3$; Mr 248.3) (surovina patrí medzi separandá). Sušenú drogu tvorí listnatá, rozkonárená stonka, takmer štvorhranná, mierne ochlpená. Listy sú z oboch strán ochlpené, oválne 2 – 5 cm dlhé, žltozelené, perovito zložené a hlboko delené na 5 – 9 častí, každá s hrubo zúbkatým okrajom a tupým hrotom. Ak sú prítomné kvitnúce úbory, tak majú priemer 16 – 22 mm a dlhé stopky. Sú zoskupené do širokých chocholíkov obsahujúcich 5 – 30 úborov (Ph. Eur. 9.6).

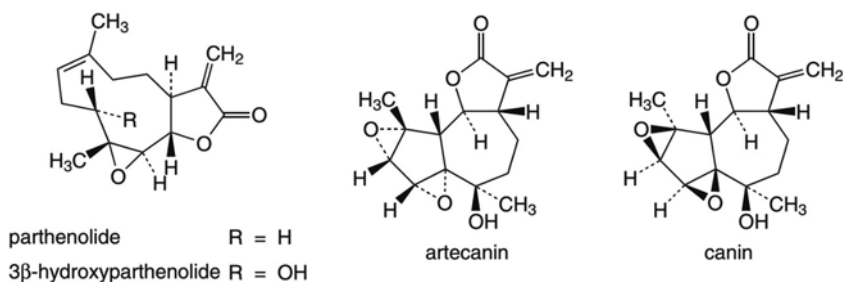
Tradičné použitie, dávkovanie a zloženie

Rimbaba obyčajná sa tradične používa na liečbu anémie, astmy, prechladnutia, dysmenorey, dyspepsie, edémov, horúčky, reumatizmu, tinitu, vertiga a pri bolestiach zubov (4). Existujú len čiastočné informácie o dávkovaní drogy, na perorálne podanie u dospelých sa na profylaxiu migrén odporúča 2,5 mg čerstvého listu denne, 50 mg lyofilizátu z listov denne, 50 – 200 mg sušenej vňate denne (6) (ekvivalentne k 0,2 – 0,6 mg partenolidov denne) (4). Klinické štúdie potvrdzujú profylaktický účinok

Tabuľka 1. Prípravky obsahujúce extrakt z rimbaby obyčajnej

Prípravok na trhu	Zloženie	Odporúčané dávkovanie
BARNY'S FLAVOMIGRAN FORTE	štandardizovaný extrakt z rimbaby obyčajnej (0,8 % parthenolidov) 250 mg, vitamín B6 1,4 mg	1 – 2 kapsuly 1-krát za deň
FYTO Bylinný čaj PRI BOLESTIACH HLAVY	vňať rozchodnice ružovej, vňať rimbaby, medovková vňať, majoránová vňať, vňať veroniky, kvet levandule	1 – 2-krát denne alebo pri nástupe ťažkosti
J.V. KVAPKY – MIGRE bylinný komplex	extrakt z rozchodnice ružovej, extrakt z rimbaba obyčajnej, extrakt zo škoricovníka ceylónskeho, extrakt z ploštičníka strapcovitého	12 kvapiek 2-krát denne
Astina MIGROSTOP	extrakt z rimbaby obyčajnej 100 mg, vápnik 150 mg, horčík 75 mg, vitamín B2 5 mg	1 – 3 kapsuly denne
Kompava Tanacetum Parthenium Forte	extrakt z rimbaby obyčajnej 80 mg (0,8 % parthenolidov), vitamín C 250 mg, vitamín B2 50 mg	1-krát denne 1 kapsula

Obrázok 3. Chemická štruktúra partenolidu, 3β-hydroxypartenolidu, artecanínu a canínu (4)



proti rozvoju migrén s použitím extraktov obsahujúcich 0,5 mg partenolidov (napríklad 143 mg tuhého alkoholového extraktu) pri užívaní denne po období 1 – 6 mesiacov (6). Podľa monografie HMPC sa odporúčajú rastlinné prípravky v tuhej liekovej forme výlučne na perorálne užívanie. Dospelí ľudia užívajú 100 mg práškovanej drogy denne. Užívanie u detí mladších ako 18 rokov sa neodporúča. Ak príznaky pretrvávajú dlhšie ako 2 mesiace, je potrebné konzultovať rastlinný liek s lekárom alebo kvalifikovaným zdravotným pracovníkom (3). Prehľad prípravkov obsahujúcich vňať rimbaby obyčajnej alebo extraktov z nej sa nachádza v tabuľke 1.

Hlavnou zložkou rimbaby obyčajnej sú seskviterpénové laktóny (až do 2 %) germakránového typu: partenolid (obrázok 3), epoxyartemorín; eudezmánového typu: santamarín, reynozín či guajánového typu: artecanín, canín (obrázok 3). Silica tvorí do 0,5 % a ob-

sahuje prevažne monoterpény (gáfor, chryzantenyacetát, kamfén) a minoritne seskviterpény. Z flavonoidov sú prítomné glykozidy apigenínu a luteolínu a celkovú skladbu dopĺňajú deriváty kyseliny škoricovej (7).

Mechanizmus účinku, *in vitro* a *in vivo* štúdie

Mechanizmus účinku vňate rimbaby obyčajnej v prevencii migrén je v súčasnosti predmetom odborných diskusií. Na podklade farmakologických štúdií jej vňate a partenolidov sa predpokladá trojitý mechanizmus účinku: protizápalová aktivita, účinok na trombocyty a inhibícia väzby sérotonínu na receptor (4).

Extrakt z rimbaby obyčajnej, ako aj partenolidy inhibujú biosyntézu prostaglandínov, leukotriénov a tromboxánov (súhrnne známych ako eikosanoidy), ktoré sú silnými mediátormi zápalu (4). Účinkujú podobne ako aspirín a majú

tak antireumatické a antiartritické účinky (8). V *in vivo* karagénom indukovanej tvorbe edému u potkanov sa preukázal protizápalový účinok extraktu z rimbaby obyčajnej (10 – 40 mg/kg, p. o.), ako aj partenolidov (1 – 2 mg/kg, i. p.). Rovnaké dávky viedli k antinociceptívnym účinkom, k zmierneniu bolesti po podávaní kyseliny octovej myšiam (9).

Ďalší možný mechanizmus účinku drogy a partenolidov zahŕňa inhibíciu zrážania trombocytov a uvoľňovania sérotonínu z trombocytov v závislosti od rozličných chemických stimulov (4). Napriek tomu, že presný mechanizmus, akým obsahové látky rimbaby obyčajnej ovplyvňujú funkciu trombocytov, nie je známy, predpokladá sa, že majú schopnosť Michaelovej adície s tiolovými skupinami, vďaka čomu dosahujú biologický účinok (10). Vodné, chloroformové a chloroformovo-metanolové extrakty z listov rimbaby obyčajnej inhibujú agregáciu trombocytov *in vitro* po indukcii kyselinou arachidonovou, kolagénom či adrenalinom (11, 12). Rimbaba obyčajná inhibuje granulačnú sekréciu v trombocytoch a neutrofiloch, ktorá je asociovaná s etiológiou migrény a reumatoidnej artritídy (13).

Partenolidy inhibujú uvoľňovanie niektorých chemických zlúčenín vrátane sérotonínu (5-hydroxytryptamínu, 5-HT), ktorý sa tvorí počas migrenózneho ataku (9). *In vitro* štúdiá preukázala, že partenolidy vytesnili rádioligand viažuci sa na klonovaný serotonínový receptor 5-HT_{2A} izolovaný z potkaních a zajačích mozgov, čo naznačuje, že partenolidy by mohli účinkovať ako antagonisti s nízkou afinitou (14). Partenolidy súčasne účinkujú podobne ako sumatriptán, selektívny agonista pre 5-HT₁ receptor, ktorý spôsobuje vazokonstrikciu kraniálnych artérií. V klinickej praxi to znamená, že je efektívnym antimigrenikom s pridanou schopnosťou zmiernovať nauzeu a vracanie počas migrenózneho záchvatu (8).

Klinické štúdie

Niekoľko klinických štúdií skúmalo účinnosť prípravkov z rimbaby obyčajnej na prevenciu migrén. V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 72 dospelých pacientov trpiacich migrénou počas viac ako dvoch

rokov (aspoň 1 záchvat za mesiac), užívali 4 mesiace jednu kapsulu (70 – 114 mg rimbaby obyčajnej, eq. 2,19 mg partenolidov), pričom skupina užívajúca extrakt zaznamenala 24 % zníženie v počte a intenzite záchvatov počas štúdie (15).

V inej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu užívalo 57 pacientov kapsuly s práškovou rimbabou obyčajnou (100 mg denne, eq. 0,2 % partenolidov) po obdobie 60 dní v otvorenej fáze. Nasledovala 30-dňová zaslepená časť s placebom. Na konci otvorenej fázy sa pozorovalo signifikantné zníženie v intenzite bolesti a symptómov ako vracanie a svetloplachosť. Na konci zaslepenej fázy bolo opísané signifikantné zníženie intenzity bolesti oproti placebo (16).

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdiá so 17 pacientmi, ktorí denne konzumovali surové listy rimbaby obyčajnej (50 mg denne) najmenej 3 mesiace, ich skúmala v následnej fáze, v ktorej buď pokračovali s užívaním rimbaby obyčajnej, alebo dostávali placebo 6 periód počas 4 týždňov. K signifikantnému nárastu vo frekvencii a intenzite bolesti hlavy došlo v skupine užívajúcej placebo. V skupine užívajúcej rimbabu obyčajnú sa zmeny nepozorovali. Predpokladá sa, že placebo skupina trpela abstinenčnými symptómami z nedostatku rimbaby obyčajnej, vďaka čomu bol opísaný „post-rimbabový“ syndróm (17). Niekoľko štúdií preukázalo účinok rovnaký s placebom (18, 19).

Autori Cochranovej systematickej prehľadovej štúdie z piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdií usudzujú, že hoci niekoľko klinických štúdií poukazuje na to, že prípravky z rimbaby obyčajnej prevyšujú účinok placeba v prevencii migrén, je potrebné vykonať ďalšie štúdie na potvrdenie ich prospešných účinkov (20).

Kontraindikácie

Seskviterpénové laktóny, ktoré obsahujú α -metylén-butirylový laktónový kruh (6), sú alergény a môžu viesť ku kontaktnej dermatitíde (21). Rimbaba obyčajná je kontraindikovaná u jedincov so známou hypersenzitivitou na rastliny z čeľade Asteraceae (Compositae) (3) (napríklad rumanček, ambrózia, rebrí-

ček). Rimbabu obyčajnú by nemali užívať jedinci, u ktorých sa prejavila kontaktná dermatitída (6). Užívanie je kontraindikované u detí a adolescentov mladších ako 18 rokov pre nedostatok štúdií (3).

Interakcie

Extrakt z rimbaby obyčajnej preukázal inhibičné účinky na agregáciu trombocytov neutralizáciou tiolových skupín na špecifických enzýmoch proteínu, ktorý je potrebný na zrážanie a sekrečné účinky trombocytov (13). Opatrnosť je potrebná pri súbežnej antiagregačnej liečbe.

Tehotenstvo a dojčenie

Rimbaba obyčajná je kontraindikovaná počas tehotenstve pre uterotonickú aktivitu *in vivo* (4) a dokumentované aborty dobytky (6). Štúdiá s gravidnými potkanmi preukázala toxicitu na matky a embryotoxicitu. Neuskutočnili sa štúdie o bezpečnosti počas dojčenia, preto sa užívanie rimbaby obyčajnej v tomto období neodporúča (3).

Predklinická toxicita

LD₅₀ pre rimbabu obyčajnú neboli stanovené. *In vitro* štúdiá preukázala, že extrakt z vňate rimbaby obyčajnej a partenolidy boli cytotoxické pre ľudské periférne mononukleárne bunky a synoviálne bunky (22), avšak detailná hematologická analýza 60 pacientov, ktorí užívali rimbabu obyčajnú viac ako rok, nepreukázala signifikantné rozdiely v porovnaní s kontrolou. Taktiež sa nepozorovali nežiaduce účinky u potkanov a morčiat, ktoré dostávali rimbabu obyčajnú v dávkach 100 a 150-krát vyšších, ako je denná dávka pre človeka (23).

Nežiaduce účinky

Nástup nežiaducich účinkov pri užívaní rimbaby obyčajnej býva rozdielny, symptómy sa zvyknú prejavíť v priebehu prvého týždňa liečby alebo sa rozvíjajú priebežne prvé dva mesiace (6). Perorálne užívanie rimbaby obyčajnej vedie k vzniku vredov v ústnej dutine u 10 % pacientov (21). Ide o systémovú reakciu a vyžaduje prerušenie jej užívania. Zápal úst a jazyka s opuchom pier je väčšinou lokálna reakcia a je možné prekonať ju kapsulovanou liekovou for-

inou drogy. Abdominálna flatulencia, palpitácie, zápcha, hnačka, zvýšenie menštruačného toku, nauzea, vracanie a kožné eflorescencie boli hlásené v menšej miere (4, 24). „Postrimbabový“ syndróm bol opísaný po vysadení jej užívania so symptómami ako nervozita, tenzia, bolesti hlavy, nespavosť, tuhosť/bolesť kĺbov a únava (6).

Záver

Migréna je závažné ochorenie, ktoré vo väčšine prípadov vyžaduje farmakologickú medikáciu. V prípadoch, ak je takáto liečba kontraindikovaná, fytoterapia ponúka klinicky overený a relatívne bezpečný tradičný rastlinný liek a jeho extrakty štandardizované na obsah partenolidov: vňať rimbaby obyčajnej. Tradičný rastlinný liek je indikovaný na profylaxiu migrenózneho stavu lekárom).

Literatúra

- Kotas R. Migréna patofyziologie a léčba. Praha, Czech Republic: Maxdorf; 2001: 195.
- Peterová V, et al. Migréna. Praha, Czech Republic: Galén; 2013: 140.
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip., herba. EMA/HMPC/587578/2009; 2010: 5.
- Herba *Tanacetum Parthenii*. In WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. Geneva: World Health Organisation; 2004: 317-328.
- Jahodář L. Farmakobotanika semenné rostliny. Praha, Czech Republic: Univerzita Karlova v Praze; 2009: 264.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007: 710.
- Nagy M, Mučaji P, Grančai D. Farmakognózia. Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje. Bratislava, Slovakia: Herba; 2017: 399.
- Ebadi MS. Pharmacodynamic basis of herbal medicine. 2nd ed. Boca Raton, USA: Taylor & Francis Group; 2007: 699.
- Jain NK, Kulkarni SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats. *J Ethnopharmacol.* 1999;68:251-259.
- Hewlett MJ, et al. Sesquiterpene lactones from feverfew, *Tanacetum parthenium*: isolation, structural revision, activity against human blood platelet function and implication for migraine therapy. *J Chem Soc Perkin 1.* 1996;16:1979-1986.
- Loesche W, et al. Effects of an extract of feverfew (*Tanacetum parthenium*) on arachidonic acid metabolism in human blood platelets. *Biomedica et Biochimica Acta.* 1988;7:5241-5243.
- Makheja AN, Bailey JM. A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine.* 1982;8:653-660.
- Heptinstall S, et al. Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leucocytes. *Lancet.* 1985;1:1071-1073.
- Weber JT, et al. Activity of parthenolide at 5HT_{2A} receptors. *J Nat Prod.* 1997;60:651-653.
- Murphy JJ, et al. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet.* 1988;2:189-192.
- Palevitch D, et al. Feverfew (*Tanacetum parthenium*) as a prophylactic treatment for migraine: a double-blind placebo-controlled study. *Phytother Res.* 1997;11:508-511.
- Johnson ES et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *BMJ.* 1985;291:569-573.
- De Weerd C, Bootsma HPR, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention: randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of a feverfew preparation. *Phytomedicine.* 1996;3:225-230.
- Kuritzky A, et al. Feverfew in the treatment of migraine: its effects on serotonin uptake and platelet activity. *Neurology.* 1994;44(2):A201.
- Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issue 1: Art. No. CD002286.
- Duke, James A, et al. Handbook of medicinal herbs. Boca Raton, USA: CRC Press; 2002: 870.
- O'Neill LAJ, et al. Extracts of feverfew inhibit mitogen-induced human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine-mediated responses: a cytotoxic effect. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23:81-83.
- Johnson S. Feverfew. London, UK: Sheldon Press; 1984.
- Košťálová D, Fialová S, Račková L. Fytoterapia v súčasnej medicíne. Martin, Slovakia: Osveta; 2012: 379.

PharmDr. Mgr. Elena Kurin, PhD.

Katedra farmakognózie a botaniky
Farmaceutická fakulta UK
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
elena.kurin@uniba.sk