

# Zázvor a jeho účinky na zdraví

Ing. MILAN HOUŠKA, CSc.,

Výzkumný ústav potravinářský Praha, v. v. i.,

JAN STROHALM,

Výzkumný ústav potravinářský Praha, v. v. i.,

Prof. MUDr. JIŘINA BARTUŇKOVÁ, DrSc.,

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty

Univerzity Karlovy

a Fakultní nemocnice Motol, Praha



Ing. Milan Houška, CSc.



Jan Strohalm



Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

## Úvod

**P**řírodní produkty hrály v medicíně významnou roli nejen v dávné minulosti, ale i v současnosti. Podle WHO je na počátku 21. století z 252 léků klasifikovaných jako základní léčiva 11 % výhradně rostlinného původu. Dosud až 80 % světové populace užívá rostliny jako léky v primární péči (WHO Media Centre, 2008). Syntetické produkty odvozené od konkrétních složek rostlin v řadě případů nahradily původní zdroje díky definovanému obsahu účinných látek a celkově jednodušší a levnější přípravě zaručující zejména konzistentní a reprodukovatelnou kvalitu konečného produktu. Kromě již dlouho existujících registrovaných léků je i v současné době celá řada látek rostlinného původu v různých sta-

diích klinického vývoje zkoumána jako kandidáti nových léčiv.

Rostliny jsou velmi komplexní směsí fytochemikálií obsahující stovky různých komponent. U mnoha z nich je léčebný účinek podmíněn aditivní nebo synergickou interakcí jednotlivých složek. Izolované produkty mohou účinnost ztrácet, případně působí až ve vysokých relativně toxických dávkách, zatímco kombinace nižších, netoxických dávek je účinnější. Řada klinických studií, které testovaly izolované fytochemikálie jako  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten nebo vitamin C, neprokázala protinádorový účinek těchto komponent, a některé naopak, jako např.  $\beta$ -karoten, měly spíše účinek opačný (Liu, 2004, Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994, Greenberg et al., 1994, Tsao et al., 2004, a Gundala et al., 2014).

Proto se v současnosti zájem obrací opět na celé rostliny a zkoumají se různé postupy zpracování, při nichž byla zachována komplexita všech účinných látek v optimálním složení. Z tohoto hlediska se velká pozornost věnuje například zázvoru. Cílem naší práce je podat stručný přehled účinných látek obsažených v zázvoru a vědecky dokázaných účinků zázvoru a jeho komponent pro prevenci a léčbu různých onemocnění.

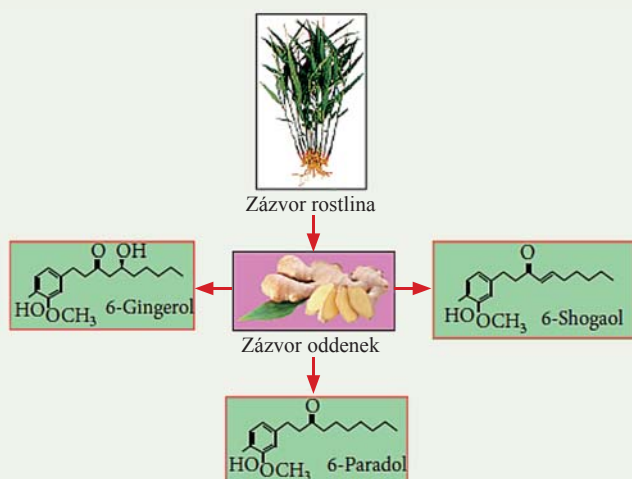
Zázvor obecný (*Zingiber officinale*, Roscoe) (Janča, Zentrich, 2008, Masteiková et al., 2006) je velmi stará kulturní rostlina pocházející z jihovýchodní Asie. Ve volné přírodě se již téměř nenalézá a je pěstována záměrně. Rozmnožuje se výhradně oddenky a má ráda vlhko.

V našich zeměpisných šířkách je zpravidla využívána jako kuchyňské koření, ale orientální medicína ji využívá tradičně k léčebným účelům již nejméně 2000 let.

## Chemické složení, účinné látky

V oddencích zázvoru je až 400 rozdílných složek (Prasad a Tyagi, 2015). Hlavními složkami oddenků jsou sacharidy (50–70 %), lipidy (3–8 %), terpeny a fenolové sloučeniny. Zázvor obsahuje velké množství silic ve směsi, například mono- a seskviterpenů (alfa a beta zingiberin, kurkumen, bisabolen a další), pryskyřice (například gingeroly a shogaoly zodpovědné za palčivou chuť čerstvého zázvoru), aminokyseliny, mastné kyseliny, proteiny, sacharidy, škroby, vitaminy a minerální látky. Hlavními bioaktivními složkami zkoumanými pro možný léčivý účinek jsou gingeroly a shogaoly (Nile a Park, 2015). Gingeroly s různou délkou řetězců (převažuje 6-gingerol) jsou obsaženy zejména v čerstvém oddenku. Účinné shogaoly (zejména 6-shogaol) jsou dehydrované formy gingerolů a jsou v čerstvém zázvoru jen v malém množství. Aktivují se teplem (Bak et al., 2012), proto orientální medicína často používá tepelně zpracovaný zázvor (Tanaka et al., 2015). Obsah látek se může značně lišit v závislosti na původu zázvoru, jeho kultivaru, době sběru, způsobu skladování a zpracování. Variabilita obsahu konečného produktu pak může značně ovlivňovat výsledky experimentálních studií i klinického testování.

**Poznámka:** Při práci na naší stručné studii jsme se snažili vyhnout citacím vědeckých prací, které spíše zamlžují vedlejší účinky, nebo naopak velmi zdůrazňují léčebné účinky, jak bylo nedávno referováno o studiích a publikacích o léčích, Godacre (2013).



Obr. 1 Zázvor a jeho hlavní složky (Prasad a Tyagi, 2015)

### Formy zpracování zázvoru

V tradiční orientální medicíně se nejvíce používají čerstvé nebo sušené oddenky této rostliny, které obsahují nejvíce účinných složek (Prasad a Tyagi, 2015). Z čerstvých oddenků zázvoru se vyrábí nejrůznější formy aplikovatelné pro lidskou výživu (Masteiková et al., 2006), zejména extrakty, tinktury, oleje a homogenáty. Ze sušených oddenků se připravují čajové směsi, tablety a prášky. Při přípravě homogenátů z čerstvých oddenků pro lidské použití je třeba dbát na přijatelnost ústního přijímání výrobku. Proto je důležité využít vhodné složky k ochucení a zakrytí palčivé chuti. Jako příklad extraktu zázvoru může být výsledek práce týmu Maistekové et al. (2006). Tímto týmem bylo zjištěno, že vhodným extrakčním činidlem je etanol o koncentraci 70 %. Optimální podmínky pro vznik kvalitního extraktu se vytvoří, když je použita droga ve formě částic procházejících sítím o velikosti otvorů 4 mm, jako extrakční metoda slouží reperkolace s rozdělením vsádky drogy v poměru 5 : 3 : 2 a kapalina z perkolátoru vytéká rychlostí 0,2 ml/min/100 g drogy.

Účinné mohou být také homogenáty z čerstvých oddenků zázvoru v porovnání s extrakty zaměřenými na vytěžení určité samostatné složky, což podporují i některé experimentální studie (viz dále).

Velmi rozsáhlý přehled různých aplikací a způsobů zpracování pro potravinářské a farmaceutické účely podali Kubra a Jaganmohanrao (2012). Tato práce obsahuje citaci 96 patentů za posledních 20 let, které se zabývají různými způsoby zpracování oddenků zázvoru, bylin nebo dalších složek. Jsou zde uvedeny odkazy na řadu patentovaných receptur majících speciální účinky na lidské nemoci, na způsoby extrakce apod. U potravin se popisuje využití zázvoru k zkrěhčování masa, uplatnění zázvoru při přípravě nápojů, pečiva i dětské výživy, při přípravě polévek i jeho použití jako koření. U farmaceutického využití zázvoru se práce zmiňuje o jeho aplikaci pro hojení zánětů, žaludečních vředů, uvádí složení přípravků na bázi zázvoru k léčbě nádorových onemocnění, přípravků k snižování bolesti a přípravků na léčení nemocí kůže a podkoží. Rovněž jsou uváděny odkazy na složení přípravků k udržení zdraví prostaty a plodnosti mužů, odstranění hormonální nerovnováhy a menstruačních potíží u žen a k řešení mikrobiálních a virových infekcí.

Příprava všech výše uvedených forem má být velmi šetrná ke všem důležitým složkám, které se v zázvoru

vyskytují. Proto je třeba nejprve volit vhodnou technologii zpracování přípravku a ověřit v laboratorních nebo poloprovozních podmínkách, zda v konečném produktu lze nalézt dostatečné množství důležité složky pro daný léčebný záměr. Těmto požadavkům může vyhovět poměrně nová technologie inaktivace mikroorganismů – tzv. paskalizace. Ošetření výrobku vysokým tlakem bez nutnosti ohřevu může zajistit značné prodloužení trvanlivosti výrobku a zabránit zbytečným ztrátám účinných složek. Vzhledem k tomu, že se v zázvoru aktivují některé účinné látky teplem, je namístě i kombinace vysokého tlaku s pasterací, případně sterilací.

### Léčebné a možné nežádoucí účinky zázvoru a dávkování

Zázvor má popsáno značné množství účinků na zdraví organismů. Až na několik výjimek ale chybí jednoznačně kontrolované klinické studie, které by léčebný efekt v určitých indikacích prokázaly. Kolem 30 publikovaných klinických studií v různých indikacích se liší použitím různých forem zázvoru a dávkováním (Chrubasik et al., 2005). Pouze jediná se zabývá farmakokinetikou a dostupností bioaktivních látek ze zázvoru (Zick et al., 2008, a Zick et al., 2010). Tyto studie u zdravých dobrovolníků prokázaly, že relevantní metabolity jsou detekovatelné v krvi až při dávkách nejméně 2 g suchého etanolového extraktu kořene zázvoru standardizovaného na obsah 5 % gingerolu denně. Tato dávka neměla žádné vedlejší účinky.

Z publikovaných sdělení vyplývá, že polyfenoly zodpovědné za palčivou chuť pozitivně ovlivňují procesy trávení, zmírňují dyspeptické potíže, aktivují střevní peristaltiku a podporují chuť k jídlu. Zázvor se proto osvědčil při nevolnostech a zvracení různého původu (kinetóze, těhotenské nevolnosti, nauzeu doprovázející chemoterapii). V oblasti CINV (chemoterapií indukovaná nauzea a zvracení) existuje i několik klinických studií, z nichž některé prokázaly, že zázvor je stejně účinný ve snížení symptomů CINV jako metoclopramide (Marx et al., 2014).

Zázvor a z něj připravené extrakty či izolované účinné látky působí antimikrobiálně například na *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, potlačuje růst *Helicobacter pylori*. Působí však i proti plísním, například proti *Candida albicans*. Obecně se píše, že zázvor vykazuje protizánětlivé a imunostimulační účinky, stimuluje srdeční činnost a krevní oběh, zabraňuje srážení krve, snižuje hladinu



cholesterolu, působí hypoglykemicky, má výrazný antioxidační účinek a může působit chemopreventivně. Též tlumí bolest u pacientů nemocných osteoartritidou.

Zázvor a jeho složky jsou zkoumány zejména v souvislosti s jeho protinádorovými účinky. V *in vivo* animálních modelech byl protinádorový efekt popsán u nádorů zejména zažívacího traktu (Prasad a Tyagi, 2015). Jde zejména o nádorová onemocnění žaludku, slinivky, jater, tlustého střeva, žlučníku a žlučových cest. V myších modelech vykazoval zázvor protinádorovou aktivitu ale i u jiných onemocnění, např. karcinomu prostaty (Gundala et al., 2014, Karna et al., 2012). Na tomto modelu vědci prokázali, že používání extraktu z celého kořene zázvoru (250 mg/kg) po dobu 28 dní vykazovalo 2,4x vyšší inhibici nádorového růstu ve srovnání se směsí 4 hlavních bioaktivních složek zázvoru (gingerol, shogaol atd. v poměru, v jakém se v zázvoru vyskytuje přirozeně). Extrakt zázvoru, z kterého byly naopak odstraněny tyto 4 hlavní složky, vykazoval ještě srovnatelnou aktivitu jako samotné 4 hlavní komponenty, což dokazuje aditivní efekt mnoha nedefinovaných součástí drogy. Z této studie je tedy zcela patrné, že celá rostlina má mnohem větší protinádorový potenciál ve srovnání s izolovanými jednotlivými složkami. Ve studii Gundaly a spolupracovníků bylo také prokázáno, že celý extrakt prochází enterohepatálním oběhem (po vstřebání ze střeva se hlavní složky konjugují v játrech, vylučují do žluče, v níž se dostávají opět do střev, a cyklus se opakuje), což prodlužuje dobu působení aktivních látek. Jednotlivé komponenty tento oběh nevykazovaly a po jednom průchodu játry se metabolizovaly.

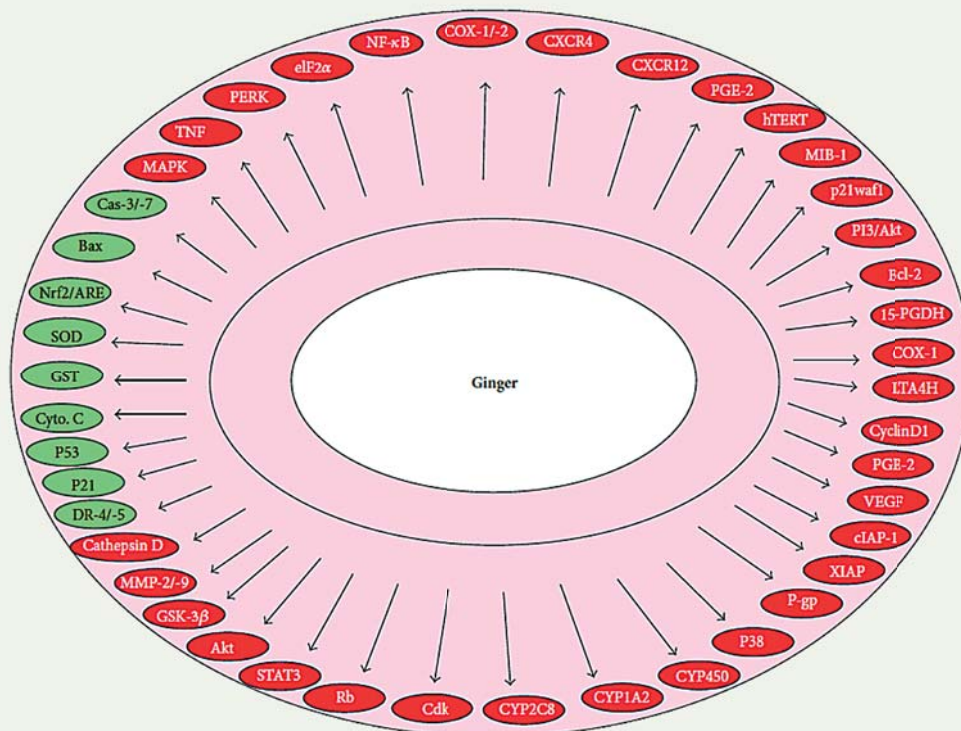
Z nežádoucích účinků zázvoru jsou popisované lokální reakce: pálení v ústech, iritace žaludeční sliznice, zvýšený sklon ke krvácení, hypoglykemický účinek. Vzhledem k malému počtu kontrolovaných studií jde pouze o údaje z tradiční medicíny, herbářů nebo kazuistických sdělení. Z relevantních klinických studií je pouze známo, že dávka 2 g denně suchého alkoholového extraktu po dobu 28 dní nevykazovala vedlejší účinky u zdravých dobrovolníků (Zick

et al., 2010) a stejně tak dávka 40 g vařeného kandovaného zázvoru po dobu 2 týdnů neměla vedlejší účinky a neovlivnila funkci krevních destiček (Janssen, 1996). Dávka 1,2 gramy denně neinterferovala s warfarinem v testech koagulace. Dávka vyšší než 6 g denně může vést k podráždění žaludku (Desai et al., 1990).

V experimentální práci (Karna et al., 2012) autoři přepočítali dávku zázvorového extraktu, která inhibovala v experimentu růst nádorů prostaty u myši po 30 dnech podávání a neměla vedlejší účinky, na ekvivalent pro humánní medicínu: denní dávka extraktu by se musela zhotovit ze 100 g čerstvého zázvoru. Je zřejmé, že v indikaci protinádorové terapie bude nutné podávat dávky vyšší než 2 g, které se podávaly ve studiích v indikaci snížení symptomů CINV. Jaké jsou však možné nežádoucí účinky takto vysoké dávky dlouhodobě podávané lidem, není známo. Na internetovém odkazu <http://www.zazvor.cz/ucinky-zazvoru/> je varování, že maximální denní dávka čerstvého zázvoru činí 5 gramů.

Základní toxikologické experimenty byly provedeny na zvířatech: u krys nemělo 13týdenní podávání 500 mg/kg zázvorového oleje žádný toxický efekt (Jeena et al., 2011). Podobně bez toxického efektu bylo podávání alkoholového extraktu ze zázvoru po dobu 30 dní denně nebo obden křečkům až do dávky 5000 mg/kg (Plengsuriyakarn et al., 2012) a krysám podávání zázvorového prášku v dávkách 500–2000 mg/kg po dobu 35 dní. Pouze u nejvyšší dávky byla pozorována nižší váha varlat samců (Rong et al., 2009).

Inhalace zázvorového prachu může způsobit IgE zprostředkovanou alergii (Van Toorenenbergen a Dieges, 1985). Kupodivu nejsou publikovány údaje o tom, že by byl zázvor potravinovým alergenem. Naopak, je popisován jeho příznivý efekt na snížení symptomů alergie I. typu (2 x 500 mg suchého zázvorového extraktu denně po dobu 2 měsíců zlepšilo významně symptomy alergické rýmy a konjunktivitidy v pylové sezoně a došlo i k poklesu IgE ve srovnání s kontrolní skupinou) – viz Alsamarai et al. (2015).



Obr. 2 Molekulární cíle protinádorového a protizánětlivého účinku zázvoru (Prasad a Tyagi, 2015)

## Mechanismus účinku zázvoru a jeho složek

Izolované látky ze zázvoru i celé extrakty v různých formách byly podrobně zkoumány v mnoha *in vitro* studiích. Lze shrnout, že nejčastěji je prokazován antioxidační efekt a inhibice růstu různých nádorových buněk různými mechanismy. Na obrázku 2 je schematicky ukázáno, jaké jsou molekulární cíle zásahu jednotlivých komponent zázvoru do buněčného metabolismu v případě inhibice nádorového růstu. Účinek zázvoru na CINV je zase vysvětlován jeho interakcí s receptory 5-HT<sub>3</sub> a NK-1, které jsou cílem nejmodernějších antiemetik (tzv. 5-HT<sub>3</sub> a NK-1 antagonistů) – viz Prasad a Tyag (2015) a obrázky 1 a 2.

## Závěry

Tradiční medicína používá zázvor již přes 2000 let k léčbě různých chorob, což prověřilo tuto rostlinu jako důležitou součást léčebných prostředků i pro současnou medicínu. Pomocí moderních chemických analytických metod se identifikovala řada bioaktivních látek v zázvoru, které jsou testovány jednotlivě nebo ve směsích v různých experimentech *in vitro*, *in vivo* u zvířat i v klinických studiích, a prokazuje se, do jak širokého spektra buněčných metabolických pochodů komponenty zázvoru zasahují. Zároveň se však ukazuje, že jednotlivé definované složky nemusí mít tak výrazný účinek jako komplex mnoha komponent obsažených v celé rostlině vykazující synergický nebo aditivní efekt. Problémem klinických studií a jejich výsledků je však obtížná standardizace přípravků ze zázvoru a nevyřešené dávkování. Neméně důležité je také nalézt zdroje financování takových studií, protože přípravky z rostlin jsou obtížně patentovatelné, a tedy finanční návratnost z prodeje léků je sporná. Prokázat léčebný účinek zázvoru v některé z jeho forem v kontrolované klinické studii podle zásad správné klinické praxe je v současném legislativním a regulatorním prostředí prakticky neschůdné. Nízká toxicita zázvoru a jeho dostupnost však umožňuje užívat zázvor v různých jeho formách u jednotlivců v různých indikacích jako podpůrnou léčbu bez ambic získat relevantní data pro medicínu založenou na důkazech.

## Literatura

ALPHA-TOCOPHEROL BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP (1994): The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *The New England Journal of Medicine* 330, 1029–1035.

ALSAMARAI, A. M., HAMID, M. A. and ALOBAID, A. H. A. (2015): Therapeutic and Immunologic Effects of *Zingiber officinale* in Allergic Rhinitis, pp. 153–165, chapter 7 in a book *Allergic Diseases – New Insights*, Edited by Pereira C., ISBN 978-953-51-2044-5, 244 pages, Publisher: InTech, DOI: 10.5772/58513.

BAK, M. J., OK, S., JUN, M., JEONG, W. S. (2012): 6-shogaol-rich extract from ginger up-regulates the antioxidant defense systems in cells and mice. *Molecules* 17, 8037–8055. DOI: 10.3390/molecules17078037.

CHRUBASIK, S., PITTLER, M. H., ROUFOGALIS, B. D. (2005): Zingiberisrhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles, *Phytomedicine* 12 (9), 684–701.

DESAI, H. G., KALRO, R. H., CHOKSI, A. P. (1990): Effect of ginger and garlic on DNA content of gastric aspirate, *Indian Journal of Medical Research* 92, 139–141, citováno dle QIN FEI-FEI, Xu HUI-LIAN (2008) Active compounds in gingers and therapeutic use in complimentary Medication, *Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology*, © 2008 Global Science Books, 72–78.

GREENBERG, E. R., BARON, J. A., TOSTESON, T. D., FREEMAN, D. H. JR, BECK, G. J., BOND, J. H., COLACCHIO, T. A., COLLER, J. A., FRANKL, H. D., HAILE, R. W. et al. (1994): A clinical trial of

antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *Polyp Prevention Study Group, The New England Journal of Medicine* 331, 141–147.

GODACRE, B. (2013): Zkorumpovaná farmacie, CPress, ISBN: 978-80-264-0167-4, s. 320.

GUNDALA, S. R., MUKKAVILLI, R., YANG, C., YADAV, P., TANDON, V., VANGALA, S., PRAKASH, S., ANEJA, R. (2014): Enterohepatic recirculation of bioactive ginger phytochemicals is associated with enhanced tumor growth-inhibitory activity of ginger extract. *Carcinogenesis* 35 (6) 1320–1329.

JANČA, J., ZENTRICH, J. A. (2008): *Herbář léčivých rostlin*, Emitent, ISBN 978-80-7281-365-0, díl 5, s. 120.

JANSSEN, P. L., MEYBOOM, S., VAN STAVEREN, W. A., DE VEGT, F., KATAN, M. B. (1996): Consumption of ginger (*Zingiber officinale* roscoe) does not affect ex vivo platelet thromboxane production in humans. *European Journal of Clinical Nutrition* 50 (11) 772–774.

KARNA, P., CHAGANI, S., GUNDALA, S. R., RIDA, P. C., ASIF, G., SHARMA, V., GUPTA, M. V., ANEJA, R. (2012): Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. *British Journal of Nutrition* 107 (4) 473–478.

KUBRA, I. R. AND JAGANMOHANRAO, L. (2012): An Overview on Inventions Related to Ginger Processing and Products for food and Pharmaceutical Applications, *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture* 4, 31–49.

LIU R, H. (2004): Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action, *The Journal of Nutrition* 134, 3479S–3485S.

MARX, W., MCCARTHY, A. L., RIED, K., VITETTA, L., MCKAVANAGH, D., THOMSON, D., SALI, A. and LIZ ISENRING, L. (2014): Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14 (134) 1–11, DOI: 10.1186/1472-6882-14-134.

MASTEIKOVÁ, R., BERNATONIENE, R., SAVICKAS, A., CHALUPOVÁ, Z., BERNATONIENE, J. (2006): Tekutý zázvorový extrakt: technologie výroby a hodnocení jakosti, *Česká a slovenská farmacie* 55, 268–271.

NILE, S. H., PARK, S. W. (2015): Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds, *Industrial Crops and Products* 70, 238–244, DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.03.033.

PLENGSURIYAKARN, T., VIYANANT, V., EURSITTHICHAI, V., TESANA, S., CHAIJAROENKUL, W., ITHARAT, A., NA-BANG-CHANG, K. (2012): Cytotoxicity, toxicity, and anticancer activity of *Zingiber officinale* Roscoe against cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13 (9) 4597–4606.

PRASAD, S. and TYAGI, A. K. (2015): Ginger and Its Constituents: Role in Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer, *Gastroenterology Research and Practice*, DOI: 10.1155/2015/142979.

RONG, X., PENG, G., SUZUKI, T., YANG, Q., YAMAHARA, J. and LI, Y. (2009): A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 54 (2) 118–123.

TANAKA, K., ARITA, M., SAKURAI, H., ONO, N. and TEZUKA, Y. (2015): Analysis of Chemical Properties of Edible and Medicinal Ginger by Metabolomics Approach, *BioMed Research International*, Volume 2015, Article ID 671058, 7 pages, DOI: 10.1155/2015/671058.

TSAO, A. S., KIM, E., S., HONG, W. K. (2004): Chemoprevention of cancer. *A Cancer Journal for Clinicians* 54, 150–180.

Van TOORENENBERGEN, A. W., DIEGES, P. H. (1985): Immunoglobulin E antibodies against coriander and other spices, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 76, 477–481.

WHO Media Centre. Traditional medicine. *Fact Sheet* (2008) (134). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/>.

ZICK, S. M., DJURIC, Z., RUFFIN, M. T. et al. (2008): Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 17, 1930–1936.

ZICK, S. M., RUFFIN, M. T., DJURIC, Z., NORMOLLE, D., BRENNER, D. E. (2010): Quantitation of 6-, 8- and 10-Gingerols and 6-Shogaol in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection, *International Journal of Biomedical Science* 6, 233–240.

## Poděkování

Tato práce byla podpořena institucionálním výzkumným projektem MZe RO0315. ■