

ŠKRLATNI AMERIŠKI SLAMNIK (*ECHINACEA PURPUREA*) ZA ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE BOLEZNI COVID-19

ECHINACEA PURPUREA IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19

AVTOR / AUTHOR:

Prof. dr. Samo Kreft, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za Farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Aktualni izbruh virusa SARS-CoV-2 je sprožil intenzivno iskanje učinkovitih metod zdravljenja in preprečevanja okužbe z najrazličnejšimi pristopi. Trenutno uporabljamo eksperimentalno in v okviru »sočutne uporabe« nekatera zdravila oziroma zdravilne učinkovine sinteznega ali bio-

POVZETEK

Izbruh virusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19, je sprožil intenzivno iskanje učinkovitih metod zdravljenja in preprečevanja te okužbe. Kljub omejenim dokazom podatki *in vitro* raziskav in kliničnih raziskav kažejo, da lahko zdravila s škrlatnim ameriškim slamnikom (*Echinacea purpurea*) učinkovito zaščitijo pred okužbami z različnimi respiratornimi virusi, vključno s koronavirusi. Ker to protivirusno delovanje ni specifično in obsega širok spekter virusov, zelo verjetno deluje tudi na novi koronavirus SARS-CoV-2. Zdravila rastlinskega izvora s škrlatnim ameriškim slamnikom imajo odličen varnostni profil.

KLJUČNE BESEDE:

ameriški slamnik, covid-19, *Echinacea purpurea*, protivirusno delovanje

ABSTRACT

The outbreak of the SARS-CoV-2 virus, which causes covid-19 disease, triggered a broad search for effective methods to treat and prevent this infection. Despite limited evidence, data from *in vitro* and clinical studies suggest that medicines containing *Echinacea purpurea* can effectively protect against infections with a variety of respiratory viruses, including coronaviruses. Because this antiviral activity is not specific and encompasses a wide range of viruses, it is very likely that *Echinacea purpurea* inhibits the new SARS-CoV-2 coronavirus as well. These herbal medicinal products have an excellent safety profile.

KEY WORDS:

antiviral activity, covid-19, *Echinacea purpurea*

tehnološkega izvora, ki seveda še nimajo v dovoljenju za promet odobrene indikacije za zdravljenje bolezn covid-19. Tak primer so protitelesa proti interleukinoma 1 in 6, remdesivir, favipiravir ter klorokin in hidroksiklorokin (1). Cepiva za zdaj še niso na voljo, jih pa intenzivno razvijajo. Množično uporabljamo za preprečevanje okužbe z virusom SARS-CoV-2 tudi preventivne ukrepe, kot so uporaba razkužil, nošenje mask za obraz in samoizolacija, katerih učinkovitost temelji na strokovnih ocenah, seveda pa ti ukrepi prav tako niso testirani v prospektivnih randomiziranih raziskavah.

Ena od možnih metod zdravljenja in preprečevanja okužbe s tem virusom so tudi zdravila rastlinskega izvora, predvsem tista, katerih varnost je bila že v preteklosti ugotovljena, njihovo učinkovitost pa lahko utemeljimo s strokovnimi argumenti. V tem članku bomo podali kritičen pregled raziskav, ki kažejo na učinkovitost škrlatnega ameriškega slavnika (*Echinacea purpurea*) za zdravljenje in preprečevanje okužb z virusom SARS-CoV-2.

2 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ALI PREPREČEVANJE RESPIRATORNIH VIRUSNIH INFEKCIJ

Virus SARS-CoV-2 spada med koronavirusne, med katere uvrščamo tudi 30 % povzročiteljev prehladov (HCoV-229E, OC43, NL63 ali HKU1) (2). Nekateri od povzročiteljev prehladov uporabljajo isti receptor na tarčni celici (ACE2) za okužbo gostitelja kot virus SARS-CoV-2 (3, 4). Tako kot virusi HCoV-229E, SARS-CoV in MERS-CoV se je tudi SARS-CoV-2 na človeka prenesel zoonozno (z živali) (5). Koronavirusi širše spadajo v skupino virusov z lipidno ovojnico, kamor spada tudi virus gripe.

Pri iskanju zdravil proti bolezni covid-19 lahko izhajamo iz obstoječih zdravil proti podobnim boleznim. Osetamivir je kemijsko definirana učinkovina, ki ima indikacijo za zdravljenje ali preprečevanje virusnih okužb zgornjih dihalnih poti. Indiciran je za zdravljenje in preprečevanje gripe (6). Kot izhaja iz prejšnjega odstavka, je virus gripe manj soroden virusu SARS-CoV-2, kot pa so temu virusu podobni virusni povzročitelji prehlada. Glede na mehanizem delovanja osetamivirja (inhibicija virusnega encima nevraminidaze), pa ni pričakovati, da bi deloval tudi na koronavirusne.

Med zdravili rastlinskega izvora imajo odobreno indikacijo za zdravljenje ali preprečevanje virusnih okužb zgornjih dihalnih poti zdravila, ki vsebujejo pripravke iz ameriškega slavnika. Indikacija za ta zdravila, ki jo v monografiji navaja Evropska agencija za zdravila (EMA), je »kratkotrajna preventiva in zdravljenje prehlada« (7). Zdravila z ameriškim slamnikom imajo v nekaterih evropskih državah tudi širše indikacije. V Nemčiji na primer sta to »podporno zdravljenje ponavljajoče se okužbe dihal« (8) in »podporna terapija pri virusnih prehladih« (9) ter na Nizozemskem »pri nezadostni odpornosti, proti gripi in prehladu« in »za simptomatsko lajšanje prehlada in gripe in podobnih stanj zgornjih dihal« (10).

Prehlad je definiran kot okužba zgornjih dihalnih poti, ki prizadene pretežno nosno votlino, pa tudi žrelo, sinuse in sapnik. Posamezniki, ki imajo druge zdravstvene težave, lahko razvijejo tudi pljučnico (11, 12). Glede na zgornjo definicijo in različne odobrene indikacije bi lahko rekli, da so zdravila s škrlatnim ameriškim slamnikom uradno vsaj v nekaterih državah že indicirana za bolezen covid-19. Čeprav SARS-CoV-2 predstavlja nov respiratorni virus, zdravljenje in preprečevanje covid-19 tako že sodi v odobreno indikacijo zdravil z ameriškim slamnikom. Pri tem ne zanikamo dejstva, da je po resnosti problema bolezen covid-19 vse prej kot običajen prehlad.

Bolj kot uradne definicije pa nas zanimajo strokovni argumenti o možni učinkovitosti zdravil rastlinskega izvora z ameriškim slamnikom, ki jih bomo pogledali v nadaljnjih poglavjih.

3 IN VITRO UČINKI NA RESPIRATORNE VIRUSE Z LIPIDNO OVOJNICO

V *in vitro* poskusih so izvlečki škrlatnega ameriškega slavnika v fiziološko dosegljivih koncentracijah inaktivirali različne viruse z lipidno ovojnico, ki povzročajo respiratorne okužbe (13–15). Najverjetneje so za ta neposredni protivirusni učinek zaslužni alkaloidi, torej iste snovi, ki so najverjetneje zaslužne tudi za imunomodulatorni učinek ameriškega slavnika. Rezultati poskusa so pokazali, da sta bila virus gripe H3N2 in virus herpes simpleks HSV-1 zelo občutljiva. Koncentracije izvlečka, pri katerih je bila dosežena stodontna inhibicija (MIC_{100}), je bila manjša od 1,0 µg/mL. Respiratorni sincicijski virus je bil tudi občutljiv, vendar nekoliko manj (MIC 2,5 µg/mL), medtem ko so bili virusi brez lipidne ovojnice, rinovirusi tipov 1A in 14, adenovirusi 3 in 11, mačji kalicivirus in poliovirus, odporni na najvišjo testirano koncentracijo (800 µg/mL), vendar pa so imeli rinovirusi pri tej koncentraciji delno zmanjšan citopatogeni efekt (CPE). V alternativnih poskusih, pri katerih so dodali izvleček škrlatnega ameriškega slavnika celicam pred okužbo celic z virusom, so bile inhibicije okužb dosežene šele pri približno za dva reda višji koncentraciji, kar kaže, da je imel ameriški slanin neposreden virucidni učinek.

Izvleček ameriškega slavnika zavira tudi z virusi inducirano izločanje provnetnih citokinov, vključno z interlevkinoma 6 in 8 v epitelijskih celicah. Učinke so opazili pri vseh vrstah virusov, vključno s koronavirusi (13, 14). Poleg preprečevanja okužbe ameriški slanin s protivnetnim delovanjem



zmanjša še posledice okužbe (vnetje), kar je prav tako lahko koristno za milejši potek bolezni covid-19.

4 IN VITRO UČINKI NA KORONAVIRUSE

V letos objavljeni raziskavi so ugotovili, da izvlečki škrlatnega ameriškega slamnika *in vitro* zavirajo infektivnost različnih koronavirusov, tako HCoV-229E, ki je eden od povzročiteljev prehlada, kot tudi SARS-CoV in MERS-CoV, ki sta visokoinfektivna virusa. Virus SARS-CoV-2 je še najbolj podoben SARS-CoV, na osnovi česar predvidevamo, da bi izvleček lahko deloval tudi na SARS-CoV-2. Do inhibicije je prišlo v koncentracijah, manjših od 10 µg/mL (16). Te koncentracije so fiziološko dosegljive in relevantne. Do uspešne inhibicije okužb je prišlo, ko je bil virus v stiku z izvlečkom. Predobdelava celičnih linij pred dodatkom virusa ni zavrla okužbe, tretiranje po okužbi pa je imelo učinek šele pri koncentraciji 50 µg/mL. Preprečitev okužb so opazili tudi v sistemu organotipske kulture celic dihalnega trakta, ko so predhodno z izvlečkom ameriškega slamnika tretirani dihalni epitelij izpostavili kapljicam HCoV-229E, ki posnemajo naravno okužbo (22).

5 IN VIVO UČINKI NA RESPIRATORNE VIRUSE Z LIPIDNO OVOJNICO

V randomizirani, slepi, kontrolirani klinični raziskavi na 755 odraslih osebah je preventivna uporaba izvlečka škrlatnega ameriškega slamnika v štirih mesecih zmanjšala virusne okužbe na manj kot polovico (17). Brise nosne sluznice simptomatskih bolnikov so testirali na virus gripe, respiratorni sincicijski virus, koronavirus, parainfluenco in metapneumoviruse. V skupini škrlatnega ameriškega slamnika so odkrili 24 okužb, od tega 21 s koronavirusom (9 z virusom HCoV-229E, 11 z virusom HKU1 in 1 z virusom OC43). V skupini placebo pa so odkrili 47 okužb, od tega s koronavirusi (15 z virusom HCoV-229E, 17 z virusom HKU1 in 1 z virusom OC43). Medtem ko je bil učinek na viruse z ovojnico statistično pomemben ($p = 0,011$), razlika pri koronavirusih ni bila značilna ($p = 0,154$), verjetno zaradi majhne velikosti vzorca.

Tudi v drugi randomizirani, slepi, kontrolirani raziskavi (18) na 203 otrocih starosti od 4 do 12 let, ki so prejeli izvleček škrlatnega ameriškega slamnika štiri mesece, so v vzorcih nosne sluznice analizirali prisotnost virusov. 47 virusnih okužb pri kontrolni skupini se je zmanjšalo na 28 okužb pri skupini škrlatnega ameriškega slamnika ($p = 0,0218$). Tudi izražanje simptomov pri otrocih, zdravljenih z izvlečkom škrlatnega ameriškega slamnika, je bilo znatno zmanjšano v primerjavi s kontrolo, z 99 točk pri kontroli na 31 točk pri skupini škrlatnega ameriškega slamnika ($p = 0,008$).

6 SKLEP

Kljub omejenim dokazom razpoložljivi podatki *in vitro* kažejo, da lahko izvlečki škrlatnega ameriškega slamnika (*Echinacea purpurea*) zaščitijo pred okužbami z različnimi virusi, ki imajo lipidno ovojnico, vključno s koronavirusi in znotraj tega tudi z virusom SARS-CoV. Ker protivirusno delovanje ni specifično in obsega širok spekter tovrstnih virusov, verjetno lahko deluje tudi na novi koronavirus SARS-CoV-2. Dve randomizirani, slepi, kontrolirani klinični raziskavi prav tako podpirata preventivne učinke proti virusom z lipidno ovojnico. Če se koronavirusne okužbe še vedno pojavljajo, so ponavadi blažje in se hitreje pozdravijo (18). Tovrstna rastlinska zdravila so primerna zlasti za zdravljenje blagih oblik bolezni covid-19, ki so veliko pogostejše od hudih oblik in so ključni dejavnik pri širjenju virusov SARS-CoV-2 v skupnosti in na posameznike iz rizičnih skupin (19). Prav tako lahko ta zdravila rastlinskega izvora uporabljamo za preprečevanje bolezni, saj imajo odličen varnostni profil. Do podobnih zaključkov so prišli tudi v drugih, v zadnjem mesecu objavljenih znanstvenih pregledih (20, 21).

7 LITERATURA

1. U. S. Food and Drug Administration. Hydroxychloroquine sulfate Health Care Provider Fact Sheet, version date 4/3/2020.
2. Kirkpatrick GL. The Common Cold. *Prim Care*. 1996;23(4):657-75.
3. Holmes KV. In: Fields B, Knipe N, Howley DM, et al., editors. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p 1187-203.

4. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(22):7988–93.
5. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016;4(3):26.
6. Roche 2020. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tamiflu. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_sl.pdf
7. Kreft S, Razinger B. Assessment report on *Echinacea purpurea* (L.) Moench., herba recens. European Medicines Agency 2014.
8. Madaus. Echinacin – patient information leaflet. <https://www.rote-liste.de/suche/praep/3587/Echinacin%C2%AE%20Liquidum%20Madaus%20F%C3%BCssigkeit>
9. Esberitox – patient information leaflet. <https://www.rote-liste.de/suche/praep/23939/Esberitox%C2%AE%20COMPACT%20Tabletten>
10. Bioforce. Echinaforce – patient information leaflet. https://data.avogel.nl/productfeed/bijsluiter/08711596589474.pdf?_ga=2.102985097.808931647.1588845100-304840643.1588845100
11. Arroll B. Common cold. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1510.
12. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014 Feb 18;186(3):190–9.
13. Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res*. 2009;83(2):165–70.
14. Sharma M, Schoop R, Hudson JB. Echinacea as an anti-inflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters. *Phytother Res*. 2009;23(6):863–7.
15. Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virologia*. 2009;6:197.
16. Signer J, Jonsdottir HR, Albrich WC, Strasser M, Züst R, Ryter S, et al. In vitro antiviral activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against common cold coronavirus 229E and highly pathogenic MERS-CoV and SARS-CoV. *Research Square*. <https://www.researchsquare.com/article/rs-15282/v2> (under review).
17. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:841315.
18. Ogal M, Klein P, Schoop R. Echinacea for the Prevention of Respiratory Tract Infections in Children 4 – 12 years: A Randomized, Blind and Controlled Study. *Societe Suisse de Pediatrie (SSP, Poster)*, 24th May 2018, Lausanne, Switzerland; (manuscript submitted).
19. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Rates of asymptomatic respiratory virus infection across age groups. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e176.
20. de Abreu IRLB, de Abreu KMS. Cone Purple Flower (Echinacea purpurea.) Effect on Respiratory Viral Infections (Brief Review Study): Could it be a Possible Solution to SARS-COV-2 and Other Viral Infection Pandemic Lockdown? *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 9.5 (2020): 23-8.
21. Schapowal A. Use of Echinaforce to Prevent Coronavirus Infections. *EC Microbiology SI.02 2020*: 23-5.
22. Sharma M, Schoop R, Hudson JB. The efficacy of Echinacea in a 3-D tissue model of human airway epithelium. *Phytother Res*. 2010;24(6):900-4.

