Účinnost nechtíka lékařského (*Calendula officinalis*, L.) v dermatologii

Michaela Tuschlová, Jana Rudá-Kučerová

Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Farmakologický ústav, Brno, Česká republika

Nechtík lékařský (měsíček lékařský, *Calendula officinalis*) patří mezi léčivé rostliny so širokým využitím v medicíně. Hlavné indikácie použitia prípravkov s obsahom nechtíka sú popáleniny, modriny a zápalové ochorenia rôzneho pôvodu. Významná je jeho antiflogistická vlastnosť, ktorá má mimo iné aj ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy. Nemenej dôležitá je aj epitelizačná vlastnosť, ktorá sa využíva pri hojení rán a vredov. Prospešnou sa zdá byť najmä v hojení kožných rán. Hydroglykolový extrakt nechtíka je úspešne využívaný pri liečbe diabetických, venózných a tlakových vredov. Krém obsahujúci nechtík prináša cenné účinky aj na pokožku. Zvyšuje hydratáciu pokožky a oneskoruje proces starnutia.

Kľúčové slová: fytotherapia, *Calendula officinalis*, nechtík lékařský, antiflogistikum, hojení rán, vrede

Effectiveness of marigold (*Calendula officinalis*, L.) in dermatology

Marigold (*Calendula officinalis*) is a medical plant with wide use in medicine. The main indications of preparations containing marigold are burns, bruises and inflammatory skin diseases of various origin. The main attribute of marigold's efficacy is an anti-inflammatory action that possesses among others also a protective effect against development of contact dermatitis. Equally important is its epithelizing feature used for support of wounds and ulcers healing. It seems to be beneficial especially in the healing of skin wounds. Furthermore, a hydroglycol extract of marigold is successfully used in the treatment of diabetic, venous ulcerations and decubiti. Cream containing marigold extract increases skin hydration and retards the aging process due to UV protection.

Key words: phytotherapy, *Calendula officinalis*, marigold, anti-inflammatory, wound healing, ulcers

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Jana Kučerová, PhD., jkucer@med.muni.cz
Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita
Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(4e): e36–e41
Článek přijat redakcí: 1. 8. 2017
Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2017

Úvod

Nechtík lekársky (měsíček lékařský, *Calendula officinalis* L., *Asteraceae*) sa pestuje prevažne ako liečivá rastlina na získavanie kvetných úborov so zákrovom (kalichom) – *Calendulae flos cum calyce* alebo na získavanie syto oranžových korunných lupienkov vytrhávaných z kvetných úborov (bez zeleného zákrovu) – *Calendulae flos sine calyce*. Na oficiálne využitie sa nechtík získava pestovaním najmä v Egypte, Sýrii, Nemecku, Českej republike, Poľsku, Rusku a na Balkáne. V Českej republike a na Slovensku patrí k tradične pestovaným druhom liečivých rastlín. Nechtík je jednoročná aromatická rastlina, pokrytá jemnými, žľaznatými chlpkami. Koreň je vretenovitý. Stonka je vzpriamená, rozkonárená, vysoká 0,3–0,5 m. Listy sú striedavé, jednoduché. Kvety sú oranžové alebo oranžovo-červené, usporiadané v jednotlivých stopkatých úboroch na konci stoniek a pri pestovaných druhoch zmnožené, tvoriace tzv. plnokveté formy (1).

Kvety nechtíka sa zberajú od júna do septembra v pravidelných intervaloch. Zberajú sa iba čerstvo rozkvitnuté úbory zvyčajne aj so zelenými zákrovmi. To isté platí v prípade, že je požiadavka na nechtíkový kvet bez zákrovu s tým rozdielom, že po čiastočnom uvädnutí sa odtrhávajú z kvetov jazykovité oranžové lupienky. V Českom liekopise 2009 je uvedená droga *Calendulae flos*. Sú to usušené rozkvitnuté kvety plnokvetných odrôd druhu *Calendulae officinalis* L. a kvety sú oddelené od lôžka (2).

Obsahové látky kvetu nechtíka lekárskeho

Po chemickej stránke kvet nechtíka lekárskeho obsahuje triterpénové saponíny s podielom 2 až 10% derivátov kyseliny oleanovej s kyselinou glukuronovou na C3, tzv. kalendulozidy (3). Pentacyklické mono-, di- a trihydroxytriterpenoidy, ktoré boli izolované vo voľnej a esterovej forme vykazujú predovšetkým protizápalové účinky. Bola preukázaná prítomnosť ôsmich

bioaktívnych monoesterov: faradiol-3-O-palmitát, faradiol-3-O-myristát, faradiol-3-O-laurát, arnidiol-3-O-palmitát, arnidiol-3-O-myristát, arnidiol-3-O-laurát, calenduladiol-3-O-palmitát, calenduladiol-3-O-myristát, calenduladiol-3-O-laurát (4). Najvyšší protizápalový účinok vykazuje faradiolmonoester, ktorý je v droge obsiahnutý v najväčšom množstve. Protizápalová aktivita rôznych extraktov je úmerná obsahu faradiolmonoesteru, ktorý môže slúžiť ako vhodný parameter pre hodnotenie kvality prípravkov s obsahom nechtíka lekárskeho (5). Ďalšími látkami sú karotenoidy (prevažne luteín a zeaxantín), flavonoidy (3-O-glykozidy izoramnetínu a kvercetínu), kumaríny, silice (väčšinou seskviterpény) a polysacharidy rozpustné vo vode (3).

Využitie nechtíka lekárskeho v dermatológii

Indikácie nechtíka lekárskeho v dermatológii sú široké vzhľadom k jeho silným protizápalovým a epitelizačným účinkom (5). Najčastejším indikáciám nechtíka v dermatológii sa podrobnejšie venuje nasledujúci text a uvádza výsledky preklinických a klinických štúdií. Nasledujú aj informácie o nežiadúcich účinkoch a interakciách prípravkov z nechtíka.

Kontaktné dermatitídy

Topické prípravky obsahujúce výťažok z nechtíka majú ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy spôsobenej sodiumlaurylsulfátom. Tento efekt bol posúdený vizuálne a biofyzikálnymi metódami, bola meraná intenzita odozvy na zmiernenie erytému. Krémové prípravky boli testované v 4-dňovom iritačnom teste spolu s negatívnou a pozitívnou kontrolou (hydrokortizon). Protektívny efekt bol pozorovaný pri paralelnom použití prípravkov vo fáze podráždenia/iritácie, ale postiritačná liečba pri aplikovaní po dobu 5 dní jedenkrát denne bola neefektívna (6).

Protizápalové účinky

Protizápalové účinky boli pozorované u faradiol-3-myristátu, faradiol-3-palmitátu a ψ -taraxasterolu. Protizápalová aktivita týchto troch zlúčenín bola testovaná pomocou inhibície edému myšieho ucha spôsobeného krotonovým olejom. Oba estery faradiolu vykazovali takmer rovnakú antiedematóznú aktivitu a pri ich zmesi sa nevyskytla žiadna významná synergia. Voľný monol, ψ -taraxasterol mal mierne nižší účinok. Faradiol bol aktívnejší ako jeho estery a ako ψ -taraxasterol a vykazoval rovnaký účinok ako ekvivalentná dávka indometacínu, ktorý bol použitý ako referenčná látka (7).

Prevenca a liečba kožných reakcií vyvolaných rádioterapiou

Silný efekt nechtíka na prevenciu kožnej toxicity vyvolanej rádioterapiou v laboratórnych štúdiách sa doposiaľ klinicky nepodarilo preukázať. Síce sa zdá byť bezpečnou lokálnou terapiou pri liečbe a prevencii ožarováním indukovanej kožnej toxicity, ale dôkazy sú slabé. Účinnosť v porovnaní s inými liekmi je stále otázkou vzhľadom na konfliktné dáta v predchádzajúcich štúdiách. Avšak v klinickej štúdii bolo zaznamenané zníženie výskytu akútnej dermatitídy druhého a vyššieho stupňa, ktoré bolo významnejšie pri použití nechtíka v porovnaní s trolamínom. Navyše sa znížila aj bolesť vyvolaná ožiarovaním. Za istú nevýhodu možno považovať obťažnejšiu aplikáciu masti s nechtíkom v porovnaní s krémom obsahujúcim trolamín (8, 9).

Plienková dermatitída u detí

Plienková dermatitída je bežné zápalové ochorenie u detí spôsobené priamym účinkom nosenia plienok alebo v dôsledku zvýšeného pH pokožky, nedostatku zinku, predĺženého vystavenia vlhkosti a dráždivým látkam, ako je moč a výkaly. Klinická štúdia na 66 deťoch trpiacich plienkovou derma-

titídou hodnotila účinnosť topickej aplikácie aloe vera a nechtíku lekárského. Užívanie prípravkov s výťažkami z týchto rastlín zlepšilo závažnosť plienkovej dermatitídy. Masť s nechtíkom navyše redukovala počet vyrážok a prejavila sa tak ako účinnejšia alternatíva. V priebehu terapie neboli preukázané žiadne nežiadúce účinky (10).

Exfoliatívna cheilitída

Exfoliatívna cheilitída je reaktívny proces, pri ktorom sú horné, dolné alebo obe pery chronicky zapálené, popraskané a suché. Prípadová štúdia pacienta s rekurentnou formou exfoliatívnej cheilitídy uvádza, že nechtíková masť v porovnaní s lokálnymi kortikosteroidmi, ktoré neboli dostatočne efektívne, vykazovala lepšiu účinnosť a docielila úplné zahojenie, bez nežiadúcich účinkov hroziacich pri dlhodobom používaní lokálnych kortikosteroidov (11). Pacientom s diagnózou exfoliatívnej cheilitídy by teda mohla byť nechtíková masť odporúčaná.

Akné

Najdôležitejšou zložkou zodpovednou za protizápalovú aktivitu pri liečbe akné sú flavonoidy. Z literatúry vyplýva, že 0,04 % flavonoidov poskytuje dostatočnú dávku na liečbu akné. Hydrogél pripravený s metylcelulózou, gélotvorným činidlom, môžeme označiť za najvhodnejší kozmetický prípravok pri akné, pretože nie je mastný, naopak má vysušujúci a čistiaci efekt. Obsah etanolu v kvapalnom extrakte nechtíka zvyšuje pozitívny účinok pri aplikácii na zapálenú pokožku. Transparentný gél má svetložltú farbu a špecifickú arómu nechtíka. Percento flavonoidov, ktoré sa nachádzalo v pripravenom extrakte, zistené metódou chromatografie, bolo 1,26 %. Testovaných bolo 24 pacientov so 79% úspešnosťou. Zdá sa,

že používaním tohto gélu je možné dosiahnuť veľmi dobrých výsledkov pri liečbe akné (12, 13).

Hojenie rán

Oneskorené hojenie rán a chronické rany sú dnes vážnymi problémami v medicíne, sú náročnou úlohou pre lekárov a spôsobujú obrovské socioekonomické problémy. Lipofilné a vodné alkoholové prípravky z kvetov nechtíka majú pozitívny vplyv na liečbu menších zápalov kože a malých, zle sa hojajúcich rán. Hoci použitie prípravkov z kvetov nechtíka má dlhotrvajúcu tradíciu, najmä pri vonkajšej liečbe zápalov a zranení, údaje o účinnosti a účinných zlúčeninách sú heterogénne a sú stále predmetom diskusie. Lipofilné (n-hexánové) a hydrofilné (alkoholové) extrakty pripravené z kvetov nechtíka môžu mať vplyv na zápalovú fázu a fázu novotvorby tkaniva a na vznik granulačného tkaniva. *In vitro* bolo preukázané, že lipofilné a hydrofilné extrakty z kvetov nechtíka ovplyvňujú zápalovú fázu aktiváciou transkripčného faktora NF- κ B a zvýšením množstva chemokínu IL-8, ako na úrovni transkripcie, tak aj na úrovni proteínov v ľudských imortalizovaných keratinocytoch. Triterpény v lipofilnom extrakte pravdepodobne zohrávajú malú úlohu, ale karotenoidy alebo ich produkty degradácie môžu byť relevantnejšie, čo je potrebné preukázať v budúcich klinických štúdiách (14).

Syndróm diabetickej nohy

Diabetická noha je bežnou a závažnou komplikáciou diabetu na celom svete s incidenciou až do 25 %. Chronické rany znižujú kvalitu života pacienta a môžu viesť k silnej bolesti, predĺženej hospitalizácii a/alebo amputácii dolných končatín. Klinické štúdie používajúce hydro-

glykolový extrakt nechtíka sú zárukou potvrdenia jeho bezpečnosti a stanovenia jeho klinickej účinnosti a účinnosti pri lokálnej liečbe. Jeho užívanie zlepšuje uzatváranie rán, znižuje ich kolonizáciu, a taktiež sa preukázalo aj významné zníženie množstva exsudátu, fibrínu a nekrotického tkaniva. U 78 % pacientov došlo k úplnému uzatvoreniu rany po 30 týždňoch liečby (15). Extrakt z nechtíka má teda priaznivý účinok na liečbu diabetických bérkových vredov. Pri liečbe neboli preukázané žiadne nežiadúce účinky.

Žilné bérkové vredy

Výťažok z nechtíka je účinný aj v liečbe venózných vredov. Hydroglykolový extrakt z nechtíka obsahuje významné množstvo bioaktívnych zlúčenín vrátane terpenových alkoholov, triterpenoidných monoesterov (napr. faradiol, arnidiol a calenduladiol) a antioxidantné flavonoidy. Užívaním extraktu z nechtíka sa výrazne zvyšuje úspešnosť kompletnej epitelizácie rany a skracuje sa doba hojenia. Zmenšenie veľkosti rany za týždeň je takmer 4-násobne vyššie v porovnaní s vredmi, u ktorých extrakt z nechtíka nebol použitý. Po 30 týždňoch liečby došlo k úplnému uzatvoreniu (epitelizácii) rany u 72 % pacientov užívajúcich extrakt z nechtíka a u 32 % pacientov, bez nechtíka v terapii (16).

Dekubity

Dekubity sa vyskytujú v dôsledku kontinuálneho tlaku na pokožku, mäkké tkanivo, svalstvo a kosť, čo vedie k lokálnej ischemii, po ktorej nasleduje kaskáda procesov, ktoré vedú k nekróze. Lokálna liečba tlakových vredov je založená na použití obväzov, ktoré chránia ranu a poskytujú priaznivé prostredie na liečenie. Bioaktívny hydroglykolový extrakt vy-

kazuje okrem už spomínaného priaznivého efektu pri liečbe venózných bercových vredov a syndrómu diabetickej nohy, taktiež pozitívny účinok na hojenie dekubitov. Bol zaznamenaný lineárny nárast podielu pacientov, ktorí dosiahli úplné zahojenie rany po dvoch až 30 týždňoch liečby. Po 15 týždňoch liečby bolo 63 % vredov úplne vyliečených a s výrazným zlepšením vzhľadu v porovnaní so základnou líniou. Po 30 týždňoch predstavoval podiel úplne vyliečených rán 88 % (17).

Ochrana pred ultrafialovým žiarením

Expozícia ultrafialovému žiareniu vedie okrem spálenia pokožky k produkcii škodlivých chemických entít a reaktívnych foriem kyslíka, čo prispieva aj k starnutiu pokožky. Koža môže byť chránená pred škodlivými účinkami reaktívnych foriem kyslíka použitím krémov s antioxidantmi (18). Takto pôsobiacou látkou obsiahnutou v nechtíku je flavonoid apigenín, ktorý je účinný pri prevencii UVA/UVB-indukovanej karcinogenézy kože u SKH-1 kmeňa myši bez srsti (19).

Kontraindikácie a nežiadúce účinky prípravkov s obsahom nechtíka

Kontraindikáciu pre užívanie prípravkov z nechtíka predstavujú citliví jedinci, najmä tí, u ktorých existuje precitlivenosť na iné rastliny z čeľade Asteraceae. Ich použitie môže u takto predisponovaných jedincov vyvolať alergickú až anafylaktickú reakciu. V klinickej štúdii bolo testovaných 443 pacientov s podozrením na reakciu z precitlivenosti oneskoreného typu, ale iba 9 z nich vykazovali senzibilizáciu na nechtík, vyvinula sa dermatitída na rukách, nohách, tvári alebo ramenách, u 2 pacientov sa vyvinula kontaktná dermatitída (20).

Doposiaľ neboli dokumentované žiadne liekové interakcie, avšak je potrebné zvážiť každú súčasnú aplikáciu s inými prípravkami. Vzhľadom na to, že bezpečnosť počas tehotenstva a laktácie nebola stanovená, používanie počas gravidity a laktácie sa neodporúča (3, 21).

Záver

Nechtík lekársky je všestranná liečivá rastlina, ktorá nachádza uplatnenie nielen v ľudovej, ale aj v modernej medicíne. Prípravky s nechtíkom vykazujú priaznivý účinok pri liečbe viacerých ochorení kože, kde sa využíva hlavne jeho epitelizačných a protizápalových vlastností. Medzi jeho hlavné indikácie patria dermatitídy a hojenie rán rôzneho pôvodu. Využívaný je napríklad jeho ochranný efekt na vývoj kontaktnej dermatitídy a na zmiernenie plienkovej dermatitídy u detí. Užívanie prípravkov s extraktom z nechtíka vykazuje veľmi dobré výsledky pri liečbe diabetických, či venózných vredov a dekubitov. Tieto prípravky výrazne skracujú dobu ich hojenia a zvyšujú úspešnosť kompletnej epitelizácie rán. Pozorované boli aj pozitívne účinky na pokožku, zahrňujúce ochranu pred UV žiarením a potenciálne i rádioterapiou. Veľmi dobrých výsledkov sa dosahuje aj pri použití hydrogélu pri liečbe akné. Vzhľadom na minimum nežiadúcich účinkov a interakcií považujeme jeho aplikáciu za bezpečnú s minimálnym rizikom alergickej reakcie.

Tato studie vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu „Experimentální a translační farmakologický výzkum a vývoj“ číslo MUNI/A/1063/2016 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2017.

LITERATÚRA

1. Nechtík lekársky – Měsíček lékařský – pestovanie [WWW Document]. URL <http://www.liecive.herba.sk/index.php/archiv/vsetky-cisla/50-2005/1-2005/261-nechtik-lekarsky-me-sicek-lekarsky-pestovanie> (accessed 10.31.17).
2. Český lékopis 2009: doplněk 2015 (ČL 2009 – Dopl. 2015) = Pharmacopoea Bohemica MMIX – Addendum MMXV (Ph. B. MMIX – Add. MMXV). Praha: Grada Publishing, 2015: 959 s.
3. Pittner H, Länger R. Assessment report for the development of community herbal monographs and for inclusion of herbal substance(s) or combinations thereof in the community list [WWW Document]. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018122.pdf (accessed 10.31.17).
4. Neukirch H, D'Ambrosio M, Via JD, et al. Simultaneous quantitative determination of eight triterpenoid monoesters from flowers of 10 varieties of *Calendula officinalis* L. and characterisation of a new triterpenoid monoester. *Phytochem Anal.* 2004; 15: 30–35.
5. Kašparová M. Měsíček lékařský – významné lokální antiflogistikum. *Praktické lékárenství.* 2008; 4: 191–192.
6. Fuchs SM, Schliemann-Willers S, Fischer TW, et al. Protective Effects of Different Marigold (*Calendula officinalis* L.) and Rosemary Cream Preparations against Sodium-Lauryl-Sulfate-Induced Irritant Contact Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005; 18: 195–200.
7. Zitterl-Eglseer K, Sosa S, Jurenitsch J, et al. Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). *J Ethnopharmacol.* 1997; 57: 139–144.
8. Kodiyan J, Amber KT. A Review of the Use of Topical *Calendula* in the Prevention and Treatment of Radiotherapy-Induced Skin Reactions. *Antioxidants* 2015; 4: 293.
9. Pommier P, Gomez F, Sunyach M, et al. Phase III Randomized Trial of *Calendula Officinalis* Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1447–1453.
10. Panahi Y, Sharif MR, Sharif A, et al. A Randomized Comparative Trial on the Therapeutic Efficacy of Topical Aloe vera and *Calendula officinalis* on Diaper Dermatitis in Children. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 810234.
11. Roveroni-Favaretto LHD, Lodi KB, Almeida JD. Topical *Calendula officinalis* L. successfully treated exfoliative cheilitis: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 9077.
12. Mishra P. Treatment of Acne with Herbal Remedies – *Calendula officinalis*: An Overview. *IJPBA.* 2011; 2.
13. Ibrahim Z, Dimitrova Z, Georgiev S, et al. Use of cosmetic products containing extract of marigold (*Calendula officinalis*) in case of acne problem at the educational and beauty center “Top Beauty” - Sofia. *Trakia J Sci.* 2010; 8: 353–357.
14. Nicolaus C, Junghanns S, Hartmann A, et al. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of *Calendula officinalis* extracts. *J Ethnopharmacol.* 2017; 196: 94–103.
15. Buzzi M, de Freitas F, Winter M. A Prospective, Descriptive Study to Assess the Clinical Benefits of Using *Calendula officinalis* Hydroglycolic Extract for the Topical Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2016; 62: 8–24.
16. Buzzi M, de Freitas F, de Barros Winter M. Therapeutic effectiveness of a *Calendula officinalis* extract in venous leg ulcer healing. *J Wound Care* 2016; 25: 732–739.
17. Buzzi M, Freitas F, Winter M. Pressure ulcer healing with Plenusermax® *Calendula officinalis* L. extract. *Rev Bras Enferm.* 2016; 69: 250–257.
18. Jadoon S, Karim S, Bin Asad MH, et al. Anti-Aging Potential of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Cell Longevity. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 709628.
19. Korać RR, Khambholja KM. Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacogn Rev.* 2011; 5: 164–173.
20. Reider N, Komericki P, Hausen BM, et al. The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis.* 2001; 45: 269–272.
21. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines* Third edition. Pharmaceutical Press 2007: 121–124.