

Sipelgapuukoor: teadusliku tõenduse ülevaade

Apteekides ja looduspoodides on müügil sipelgapuukoor, mida rahvaravi- ja alternatiivmeditsiinigruppides aktiivselt kõige raviks soovitatakse. Kui palju selle kohta aga tegelikult teada on?

**PIRET
ROSPU**

perearst
Tabasalu
Perearstikeskus



Kaubanduslikku nimetust „sipelgapuukoor“ kasutatakse lapatšo-tuutupuu ehk lapatšo-tabebuia (botaaniline nimetus *Handroanthus impetiginosus*, kasutatakse 17 botaanilist sünonüümi, teistest nimetustest tuntuimad on *Tabebuia impetiginosa* ja portugali keelne nimetus *pau d'arco*) koore kohta. Lapatšo-tuutupuu kasvab Kesk- ja Lõuna-Ameerika vihmametsades ja on sealse loodusravitraditsiooni osa. Traditsiooniliselt kasutatakse sipelgapuukoort põletikuvastase, vähivastase, antioksüdantse ja autoimmuunsust pärssiva eesmärgiga (1).

Nimetused *Handroanthus impetiginosus* ja *Tabebuia impetiginosa* viitavad, et sipelgapuust valmistatud loodusravimeid on kasutatud impetiigo ehk naha mädapõletiku raviks. Perearsti igapäevases praktikas ravitakse naha pindmisi mädapõletikke esmajoones toopiliste ravimitega.

Koostis

Sipelgapuukoore ekstrakt sisaldab mitmeid keemilisi ühendeid, millest enim on tähelepanu pööratud lapakoolile (naftokinoon) ja beeta-lapakoonile (kinoon), kuid seal on ka muid kinoiide, flavonoiide, benseeni derivaate (2, 3), glükosiide (4–6) ja rasvhappeid (1). Peamisi bioloogilisi toimeid omistatakse lapakoolile ja beeta-lapakoonile. Lapakooli kontsentratsioon sipelgapuukoore sisemises osas jääb enamasti alla 1% (7).

Bioloogiline (botaaniline) materjal, mida maailmas turustatakse, on erineva koostise ja kvaliteediga, mistõttu tuleb

toodete raviomadustesse suhtuda ettevaatlikult. Mingit kindlat standardit või nõudeid selle koostisele pole (3). Taimsete preparaatide kvaliteedikontroll on paras väljakutse: ka väiksed muutused taime geneetikas, kasvupinnases, temperatuuris, niiskuses või kogumise ajas võivad põhjustada oluliste koostisosade kontsentratsiooni märkimisväärsed kõikumisi (8).

Oluline on teada, et sipelgapuukoor võib anda olulisi koostoimeid K-vitamiini kaudu töötavate ravimitega, eeskätt varfariiniga, kuna on viiteid, et K-vitamiin pärsib sipelgapuukoore toimet (3, 9).

In vitro uuringud

Sipelgapuukoore preparaatidel on katseklaasis olnud antimikroobseid mõjusid (1, 10, 11), antibakteriaalset efekti on näidanud ka beeta-lapakoon (12).

Katseklaasis on sipelgapuukoor inimese immuunrakkudel esile kutsunud erinevaid tsütokiinide tootmise mustreid (13). Sipelgapuukoor võib mõjutada põletikuprotsessides osalevate signaalmolekulide ekspressiooni, sealhulgas lämmastikoksiid, prostaglandiin E2, leukotrieenid ja interleukiinid, ning kallutada protsesse eeskätt põletiku vaigistamise suunas (1). Sipelgapuukoor võib mõjutada ka immuunrakkude funktsiooni ja paljunemist (14).

Samuti on katseklaasis näidatud preparaadi trombotsüütide kokkukleepumist takistavat mõju (15), samuti teatud mõju vererasvade ainevahetusele (16). Keratinotsüütide kasvu pidurdamine võib tähendada, et preparaadist võiks kasu olla psoriaasiga patsientidele (17).

Sipelgapuukoor võib olla kergelt tsütotoksiline (18). Ühes katseklaasiuuringus leiti, et kui lapakool üksinda geenimutatsioone esile ei kutsunud, siis koostöös vähiravis kasutusel oleva rakumürgi doksorubitsiiniga võimendas lapakool doksorubitsiini DNA-d kahjustavat mõju (19). Teises katses äädikakärbe vastsetega näidati, et lapakool üksinda kasvajate arvu ei suurenda ja hoopis vähendab doksorubitsiini tagajärjel kujunevate vähkkasvajate arvu (20). Sipelgapuukoore preparaadid (siirup, tabletid, alkoholiinfusioon) on katseklaasis pidurdanud erinevate vähipaikmete rakuliinide kasvu (1, 18, 21).

Rottidel on leitud sagenenud DNA mutatsioonide arvu pärast sipelgapuukoore valmistatud tee manustamist (22). Hiire vähimudelil on sipelgapuukoor pikendanud loomade elumust, parandades samal ajal ka luuüdi tervist (7). Lisaks on loomkatsetes rottidega leitud sipelgapuukoore vesilahusel võimalik notsitseptiivset valu pärssiv toime (23, 24).

Uuringud inimestel

Katseklaasiuuringud rakuliinidel ei ole piisav info, et teha põhjalikke järeldusi preparaadi toime kohta inimorganismis. Ka hiired ei ole inimesed ja toimet inimestel tuleb siiski ka inimeste peal uurida.

1970. aastatel läbi viidud katsed sipelgapuukoore leotisega näitasid, et inimestel ei imendu sellest toimeained sama hästi kui rottidel ning selleks ajaks, kui inimestel saavutatakse vähivastaseks mõjuks piisav seerumikontsentratsioon, on kõrvaltoimed sellised, et ravi tuleb katkestada. Isegi väiksed annused võivad

põhjustada iiveldust, oksendamist ja hüübimishäireid (25).

2018. aastal on lõppenud või lõpetatud uuring sipelgapuukoore kasutamisest osteoartriidiga haigetel, kuid uuringu tulemusi pole avaldatud (26). Tänavu lõpetas uuring sipelgapuukoore kasutamisest valulike menstruatsioonidega naistel. Tulemusi pole veel avaldatud (27).

Beeta-lapakoon (preparaadimärgistusega ARQ 501) on figureerinud aastatel 2004–2020 mitmetes uuringutes potentsiaalse vähivastase preparaadina. Ühtegi publikatsiooni selle kohta aga ei leidu. Uuemates uuringutes on juba beeta-lapakooni analoog (preparaadimärgistusega ARQ 761), kuid 2022. aastal peatati ajutiselt üks uuring, et veenduda preparaadi kvaliteedis (28). 2018. aastast on publitseeritud ARQ 761-ga üks esimese faasi kliiniline uuring 42 vähipatsiendiga, kellest raviefekti sai hinnata 32-l. Nendest kuuel kasvaja vähenes ja 12-l haigus stabiliseerus. Probleemideks olid aga aneemia (79%), väsimus (45%) ja hüpoksia (33%), sealhulgas tõsine hüpoksia (26%), mis võib peegeldada võimalikku methemoglobineemiat (29).

“Sipelgapuukoore leiduvaid bioaktiivseid ühendeid uuritakse potentsiaalsete ravimikandidaatidena, kuid erilist edu praegu näha pole. Muret teevad esialgsetes uuringutes leitud kasin efektiivsus ja märkimisväärsed kõrvaltoimed.

Beeta-lapakooni uuritakse ka potentsiaalse kaalulangetamist toetava ravimina (preparaadimärgistusega MB12066). On avaldatud kaks uuringut preparaadi farmakokineetika ja sobilikku doosi leidmise kohta (30, 31), kuid efektiivsuse kohta veel uuringuid publitseeritud pole.

Lisaks on vähiuuringutes kasutatud 2-atsetüül-nafto(2,3-β)furaan-4,9-diooni (preparaadimärgistusega BBI608, toimeaine nimetus napabukatsiin), mida samuti sipelgapuukoore leidub. Selle preparaadi-ga ei ole suudetud kliiniliselt olulist vähivastast mõju uuringutes näidata (32, 33).

Kokkuvõte

Sipelgapuu ehk täpsemiini lapatšo-tuutpuu või lapatšo-tabebuia koor on Lõuna-Ameerika traditsioonilises loodusravis

kasutusel põletiku- ja valuvastase, antimikroobse ja vähivastase vahendina. Üsna hästi on kirjeldatud sipelgapuukoore sisalduvad komponendid. Kuigi neid on palju, peetakse peamisteks bioaktiivseteks ühenditeks lapakooli ja beeta-lapakooni.

In vitro uuringutes ja loomkatsetes on sipelgapuukoore preparaatidel või toimeainetel leitud põletikuvastast, antimikroobset ja ka potentsiaalselt vähivastast mõju. Nagu loodusraviga sageli on, kasutatakse seda praktikas rea erinevate haiguste korral, aga teaduslikku tõendust sipelgapuukoore efektiivsuse kohta inimestel on äärmiselt vähe. Kliinilisi uuringuid sipelgapuukoore endaga sisuliselt ei ole ja pole ka registreeritud.

Sipelgapuukoore leiduvaid bioaktiivseid ühendeid uuritakse potentsiaalsete ravimikandidaatidena, kuid erilist edu praegu näha pole. Muret teevad esialgsetes uuringutes leitud kasin efektiivsus ja märkimisväärsed kõrvaltoimed. Tähelepanelik peab olema võimalike hüübimisprobleemide suhtes – varfariini tarvitavate patsientide puhul peaks sipelgapuu koort tõenäoliselt vältima.

Kasutatud kirjandus

- Zhang J, et al. Tabebuia impetiginosa: A Comprehensive Review on Traditional Uses, Phytochemistry, and Immunopharmacological Properties. *Molecules* 2020 Sep 18; 25 (18): 4294. doi: 10.3390/molecules25184294.
- Richter M, et al. Pau d'arco activates Nrf2-dependent gene expression via the MEK/ERK-pathway. *J Toxicol Sci* 2014 Apr; 39 (2): 353–61. doi: 10.2131/jts.39.353.
- Castellanos JRG, et al. Red Lapacho (Tabebuia impetiginosa)-a global ethnopharmacological commodity? *J Ethnopharmacol* 2009 Jan 12; 121 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.jep.2008.10.004.
- Warashina T, et al. Constituents from the bark of Tabebuia impetiginosa. *Phytochemistry*. 2004 Jul; 65 (13): 2003–11. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.06.012.
- Warashina T, et al. Further constituents from the bark of Tabebuia impetiginosa. *Phytochemistry*. 2005 Mar; 66 (5): 589–97. doi: 10.1016/j.phytochem.2005.01.005.
- Warashina T, et al. Constituents from the bark of Tabebuia impetiginosa. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006 Jan; 54 (1): 14–20. doi: 10.1248/cpb.54.14.
- Queiroz MLS, et al. Comparative studies of the effects of Tabebuia avellanae bark extract and beta-lapachone on the hematopoietic response of tumour-bearing mice. *J Ethnopharmacol* 2008 May 8; 117 (2): 228–35. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.034.
- Vickers A. Botanical medicines for the treatment of cancer: rationale, overview of current data, and methodological considerations for phase I and II trials. *Cancer Invest* 2002; 20 (7–8): 1069–79. doi: 10.1081/cnv.120005926.
- Dinnen RD, et al. The search for novel anticancer agents: a differentiation-based assay and analysis of a folklore product. *Anticancer Res* 1997 Mar-Apr; 17 (2A): 1027–33.
- Anesini C, et al. Screening of plants used in Argentine folk medicine for antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol* 1993 Jun; 39 (2): 119–28. doi: 10.1016/0378-8741(93)90027-3.
- Park BS, et al. Selective growth-inhibiting effects of compounds identified in Tabebuia impetiginosa inner bark on human intestinal bacteria. *J Agric Food Chem*. 2005 Feb 23; 53 (4): 1152–7. doi: 10.1021/jf0486038.
- Mir MA, et al. Antibacterial and Antibiofilm Activities of β-Lapachone by Modulating the Catalase Enzyme. *Antibiotics (Basel)* 2023 Mar 14; 12 (3): 576. doi: 10.3390/antibiotics12030576.
- Ryan RYM, et al. The medicinal plant Tabebuia impetiginosa potently reduces pro-inflammatory cytokine responses in primary human lymphocytes. *Sci Rep* 2021 Mar 9; 11 (1): 5519. doi: 10.1038/s41598-021-85211-8.
- Park HJ, et al. Oral administration of taheebo (Tabebuia avellanae Lorentz ex Griseb.) water extract prevents DSS-induced colitis in mice by up-regulating type II T helper immune responses. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Sep 6; 17 (1): 448. doi: 10.1186/s12906-017-1952-4.
- Son DJ, et al. Inhibitory effects of Tabebuia impetiginosa inner bark extract on platelet aggregation and vascular smooth muscle cell proliferation through suppressions of arachidonic acid liberation and ERK1/2 MAPK activation. *J Ethnopharmacol* 2006 Nov 3; 108 (1): 148–51. doi: 10.1016/j.jep.2006.04.016.
- Kiagi-Mouka BN, et al. Lapacho tea (Tabebuia impetiginosa) extract inhibits pancreatic lipase and delays postprandial triglyceride increase in rats. *Phytother Res* 2012 Dec; 26 (12): 1878–83. doi: 10.1002/ptr.4659.
- Müller K, et al. Potential antiparasitic agents: lapacho compounds as potent inhibitors of HaCaT cell growth. *J Nat Prod* 1999 Aug; 62 (8): 1134–6. doi: 10.1021/np990139r.
- Pires TCSF, et al. Bioactive Properties of Tabebuia impetiginosa-Based Phytopreparations and Phytoformulations: A Comparison between Extracts and Dietary Supplements. *Molecules*. 2015 Dec 21; 20 (12): 22863–71. doi: 10.3390/molecules201219885.
- de Sousa NC, et al. Modulatory effects of Tabebuia impetiginosa (Lamiales, Bignoniaceae) on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. *Genet Mol Biol* 2009 Apr; 32 (2): 382–8. doi: 10.1590/S1415-47572009005000042.
- Costa WF, et al. Lapachol as an epithelial tumor inhibitor agent in *Drosophila melanogaster* heterozygote for tumor suppressor gene wts. *Genet Mol Res* 2011 Dec 22; 10 (4): 3236–45. doi: 10.4238/2011.December.22.1.
- da Silva Junior EN, et al. Synthesis and potent antitumor activity of new arylamino derivatives of nor-beta-lapachone and nor-alpha-lapachone. *Bioorg Med Chem* 2007 Nov 15; 15 (22): 7035–41. doi: 10.1016/j.bmc.2007.07.043.
- Lemos OA, et al. Genotoxic effects of Tabebuia impetiginosa (Mart. Ex DC.) Standl. (Lamiales, Bignoniaceae) extract in Wistar rats. *Genet Mol Biol* 2012 Apr; 35 (2): 498–502. doi: 10.1590/S1415-47572012005000030.
- de Miranda FG, et al. Antinociceptive and antiedematogenic properties and acute toxicity of Tabebuia avellanae Lor. ex Griseb. inner bark aqueous extract. *BMC Pharmacol* 2001; 1: 6. doi: 10.1186/1471-2210-1-6.
- Lee MH, et al. Analgesic and anti-inflammatory effects in animal models of an ethanolic extract of Taheebo, the inner bark of Tabebuia avellanae. *Mol Med Rep* 2012 Oct; 6 (4): 791–6. doi: 10.3892/mmr.2012.989.
- Block JB, et al. Early clinical studies with lapachol (NSC-11905). *Cancer Chemother Rep* 2 1974 Dec; 4 (4): 27–8.
- Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Tabetri on Osteoarthritis. NCT03757611.
- Clinicaltrials.gov. Effects of Pau d' Arco in Primary Dysmenorrhea (EPAPD). NCT04245540.
- Clinicaltrials.gov. ARQ-761 Treatment With Gemcitabine/Nab-Paclitaxel Chemotherapy In Pancreatic Cancer. NCT02514031.
- Gerber DE, et al. Phase 1 study of ARQ 761, a β-lapachone analogue that promotes NQO1-mediated programmed cancer cell necrosis. *Br J Cancer* 2018 Oct; 119 (8): 928–936. doi: 10.1038/s41416-018-0278-4.
- Lee HW, et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of MB12066, an NQO1 substrate. *Drug Des Devel Ther* 2017 Sep 13; 11: 2719–2725. doi: 10.2147/DDDT.S142339.
- Kim S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of MB12066, a beta-lapachone derivative targeting NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1: two independent, double-blind, placebo-controlled, combined single and multiple ascending dose first-in-human clinical trials. *Drug Des Devel Ther* 2017 Nov 7; 11: 3187–3195. doi: 10.2147/DDDT.S151269.
- Jonker DJ, et al. Napabucacin versus placebo in refractory advanced colorectal cancer: a randomised phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018 Apr; 3 (4): 263–270. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30009-8.
- Kawazoe A, et al. Multicenter Phase I/II Trial of Napabucacin and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (EPOC1503/SCOOP Trial). *Clin Cancer Res* 2020 Nov 15; 26 (22): 5887–5894. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1803.