

herba polonica

Quarterly journal edited by the **Research Institute of Medicinal Plants**

Volume 52

No. 3

2006



SCIENTIFIC BOARD

Prof. dr hab. T. Bobkiewicz Kozłowska (Poznań, Poland),
dr W. Buchwald (Poznań, Poland),
prof. dr hab. I. Cascorbi (Kiel, Germany),
dr inż. E. K. Chyłek (Warsaw, Poland),
prof. dr hab. B. Drożdż (Poznań, Poland),
prof. dr hab. K. W. Duczmal (Poznań, Poland),
prof. dr hab. J. Gawęcki (Poznań, Poland),
prof. dr hab. M. Goleniowska-Furmanowa (Warsaw, Poland),
dr J. Jambor (Klęka, Poland),
dr A. Krajewska-Patan (Poznań, Poland),
dr Z. Łowicki (Poznań, Poland),

doc. dr hab P. M. Mrozikiewicz (Poznań, Poland),
dr A. Mścisz (Poznań, Poland),
prof. dr hab. I. Roots (Berlin, Germany),
prof. dr hab. L. Samochowiec (Szczecin, Poland),
prof. dr hab. H. Schiller (München, Germany),
doc. dr E. Segiet-Kujawa (Poznań, Poland),
prof. dr A. S. Shalaby (Cairo, Egypt),
prof. dr hab. R. Słomski (Poznań, Poland),
prof. dr hab. H. Strzelecka (Warsaw, Poland),
prof. dr hab. E. Szóke (Budapest, Hungary),
dr L. Szponar (Warsaw, Poland),
prof. dr hab. Z. Węglarz (Warsaw, Poland),
doc. dr P. Wójcik (Poznań, Poland),
dr B. Zygmunt (Poznań, Poland)

EDITORIAL COMMITTEE

doc. dr hab. P. M. Mrozikiewicz (Editor-in-Chief)
Research Institute of Medicinal Plants,
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland
tel. 48(61)665-95-50, fax 48(61)665-95-51,
e-mail: iripz@iripz.pl

dr A. Krajewska-Patan (Secretary of the Editorial Committee)
Research Institute of Medicinal Plants, Libelta 27,
61-707 Poznań, Poland, tel. 48(61)665-95-40,
fax 48(61)665-95-51, e-mail: akp@iripz.pl

prof. dr hab. T. Bobkiewicz-Kozłowska
Department of Pharmacology,
Poznań University of Medical Sciences,
Rokietnicka 5a, 60-806 Poznań, Poland

dr W. Buchwald
Research Institute of Medical Plants,
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland

prof. dr hab. K. W. Duczmal
Polish Seed Trade Association,
Kochanowskiego 7/603, 60-845 Poznań, Poland

dr J. Jambor
Phytopharm Klęka SA,
Klęka 1, 63-040 Nowe Miasto n. Wartą, Poland

prof. dr hab. J. Kozłowski
Research Institute of Medicinal Plants,
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland

prof. dr hab. Z. Węglarz
Department of Vegetable and Medicinal Plants,
Warsaw Agricultural University,
Nowoursynowska 159, 02-776 Warsaw, Poland

EDITORIAL OFFICE

Contact person: dr A. Krajewska-Patan
Research Institute of Medicinal Plants
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland
tel. 48(61)665-95-40, fax 48(61)665-95-51
e-mail: akp@iripz.pl

herba polonica is indexed/abstracted in
CHEMICAL ABSTRACTS, INTERNATIONAL
PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICINAL AND
AROMATIC PLANTS ABSTRACTS, DROGEN REPORT,
REVIEW OF AROMATIC AND MEDICINAL PLANTS,
HERBALIA and in the AGROLIBREX database

SPONSORED
by The State Committee For Scientific Research

EDITED
by the Research Institute of Medicinal Plants
in Poznań (Poland)

PUBLISHED
by the Research Institute of Medicinal Plants,
Libelta 27, 61-707 Poznań, Poland,
tel. 48(61)665-95-50, fax 48(61)665-95-51,
e-mail: iripz@iripz.pl, www.iripz.pl

CONTACT PERSON:
doc. dr hab. P. M. Mrozikiewicz (Editor-in-Chief)

Print-run 800 copies

Copyright 2006
by the Research Institute of Medicinal Plants
ISSN 0018-0599

Printed in Poland by Esus

NUMER WYDANY Z OKAZJI KONFERENCJI

WSPÓŁCZESNA FITOTERAPIA –
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE

POZNAŃ, 7 LISTOPADA 2006

MATERIAŁY KONFERENCYJNE

Druk numeru finansowany ze środków Komitetu Badań Naukowych
(decyzja nr 594/E-175/SPB/MSN/P-05DWM 3/2004-2006).

ORGANIZATORZY KONFERENCJI

Polskie Towarzystwo Farmakologii Klinicznej i Terapii
Towarzystwo Terapii Monitorowanej
Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

KOMITET NAUKOWY

Przewodniczący

prof. dr hab. Andrzej Członkowski
prof. dr hab. Jan Henryk Goch
prof. dr hab. Aleksander Mrozikiewicz

Członkowie

doc. dr hab. Przemysław M. Mrozikiewicz
dr Alina Mścisz
dr Anna Krajewska-Patan
prof. dr hab. Irena Matławska
prof. dr hab. Teresa Bobkiewicz-Kozłowska
prof. dr hab. Ewa Widy-Tyszkiewicz
dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

KOMITET ORGANIZACYJNY

doc. dr hab. Przemysław M. Mrozikiewicz
mgr Marta Mąkosa
dr Alina Mścisz
mgr Joanna Bartkowiak-Wieczorek
dr Anna Krajewska-Patan

Konferencja organizowana we współpracy z:
Polskim Komitetem Zielarskim
Sekcją Fitoterapii Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

SPIS TREŚCI

WSTĘP	11
PROGRAM KONFERENCJI	12
WYKŁADY	15
 MAREK NARUSZEWICZ Naturalne środki lecznicze w zapobieganiu miażdżycy.	 16
WOJCIECH CISOWSKI, MACIEJ WŁODARCZYK Naturalne polisacharydy oraz korzyści i ryzyko ich stosowania w profilaktyce i terapii	18
JAROSŁAW WOROŃ, ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA, ALEKSANDRA GOSZCZ, DOROTA STARZYK- RAŁOWSKA Czy interakcje leków roślinnych mają znaczenie kliniczne ?.	19
ZBIGNIEW JANECKO Złożone preparaty roślinne - bezpieczeństwo stosowania	20
GRAŻYNA OSEKA Podstawy prawne kwalifikacji i wprowadzania do obrotu tzw. <i>Produktów z pogranicza</i>	22
NATALIA DEREBECKA - HOŁYSZ Ocena ryzyka związanego ze stosowaniem surowców roślinnych w suplementach diety	24
KRYSTYNA ORZECZOWSKA-JUZWENKO, ANNA WIELA-HOJEŃSKA Kliniczne znaczenie monitorowania niepożądanych interakcji leków z żywnością	26
JAROSŁAW WOROŃ, ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA Niepożądane działania leków ziołowych w monitorowaniu spontanicznym- doświadczenia regionalnego ośrodka monitorowania niepożądanych działań leków w Krakowie.	27
PRZEMYSŁAW Ł. MIKOŁAJCZAK Rośliny lecznicze w leczeniu otyłości – ryzyko interakcji	29
PRZEMYSŁAW M. MROZIKIEWICZ Współczesne metody badania zmuszają do zmiany spojrzenia na lek roślinny i jego interakcje z lekiem syntetycznym.	31
DONIESIENIA USTNE I POSTERY	32
JĘDRZEJKO K., WOSZCZYK W. Naturalne, krajowe zasoby surowców roślinnych o właściwościach kosmetycznych - możliwości ich wykorzystania w przemyśle kosmetycznym i obrocie międzynarodowym	33
WESOŁOWSKI M. Wybrane przykłady zastosowań technik chemometrycznych w analizie fitoterapeutyków	35
KONIECZYŃSKI P., WESOŁOWSKI M. Azot, fosfor, żelazo i cynk oraz ich formy chemiczne w roślinach leczniczych	36
WESOŁOWSKI M., ARCEUSZ A. Wapń i magnez w naparach sporządzonych z roślinnych surowców leczniczych	37
WESOŁOWSKI M., ARCEUSZ A. Bor w ziołach, liściach i kwiatach roślin leczniczych	38
RADECKA I., WESOŁOWSKI M. Oszacowanie skażenia rtęcią podziemnych części roślin leczniczych	39
KONIECZYŃSKI P., WESOŁOWSKI M. Zawartość fosforu całkowitego i fosforanowego oraz wybranych pierwiastków metalicznych w roślinach leczniczych.	40

MIELCAREK S., MŚCISZ A., OTTA H., MROZIKIEWICZ P.M. Produkty immunomodulujące z <i>Echinacea</i> . Polifenolokwasy i alkaloidy - standaryzacja techniką RP-HPLC-DAD	41
KŁÓDKA D., BOŃKOWSKI M., TELESIŃSKI A. Kształtowanie się zawartości kwercetyny w naparach różnych rodzajów herbat w zależności od czasu parzenia	43
PRZYBYŁAK J. K., MIELCAREK S., MŚCISZ A., MROZIKIEWICZ P.M. Metoda oznaczania zawartości melatoniny techniką ultrasprawną chromatografii cieczkowej (UPLC)	45
KRAJEWSKA-PATAN A., FURMANOWA M., DREGER M., ŁOWICKA A., GÓRSKA-PAUKSZTA M., MŚCISZ A., MIELCAREK S., PRZYBYŁAK JK., BUCHWALD W., MROZIKIEWICZ P.M. Zawartość związków biologicznie czynnych w hodowlach kalusa i w hodowlach zawieszonych <i>Rhodiola Kirilowii</i> (Regel.) Maxim	47
KĘDZIA B., HOŁDERNA-KĘDZIA E., WÓJCİK J., MŚCISZ A., BUCHWALD W., FURMANOWA M., MROZIKIEWICZ P.M. Badania biologiczne ziela <i>Centella asiatica</i> uprawianej w Polsce	49
KRAJEWSKA-PATAN A., FURMANOWA M., MIKOŁAJCZAK PŁ., KĘDZIA B., MŚCISZ A., ŁOWICKA A., DREGER M., GÓRSKA-PAUKSZTA M., BUCHWALD W., MROZIKIEWICZ P.M. Badania wybranych aspektów aktywności biologicznej wyciągów z tkanek kalusowych <i>Rhodiola</i> sp.	50
BALCEREK M., MATŁAWSKA I. Wpływ związków fenolowych na receptory gaba i interakcje z pochodnymi benzodiazepiny	52
ŁOWICKA A., MIKOŁAJCZAK PŁ., A. MŚCISZ, OKULICZ-KOZARYN I., Z. ŁOWICKI, BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T., MROZIKIEWICZ P.M. Badania działania antydepresyjnego żelatynizowanego korzenia <i>Lepidium peruvianum</i> Chacon (maca)	54
OKULICZ-KOZARYN, MIKOŁAJCZAK P. Ł., SIEKIERKOWSKA A., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T., KRAJEWSKA-PATAN A., ŁOWICKA A., MŚCISZ A. FURMANOWA M., MROZIKIEWICZ P.M. Ocena działania przeciwzapalnego wyciągów z <i>Rhodiola Kirilowii</i> (Regel.) Maxim i <i>Rhodiola Rosea</i> L.	56
BARTNIK M., GŁOWNIAK K., JAKUBOWICZ-GIL J., PAWLIKOWSKA-PAWLĘGA B., GAWRON A. Wpływ furanokumaryny peucedaniny i bergaptenu, izolowanych z owoców <i>Peucedanum tauricum</i> Bieb. (<i>Apiaceae</i>) na indukcyjną apoptozę i ekspresję białek szoku termicznego w komórkach hela	58
DWORACKA M., KUCZYŃSKI S., WYSOCKA W., GARCIA LOPEZ P.M., WINIARSKA H., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T. Działanie hipoglikemizujące alkaloidów chinolizydynowych u szczurów	60
MIKOŁAJCZAK P.Ł., OKULICZ-KOZARYN I., KOWALSKI R., KAMIŃSKA E., SZULC M., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T., ŁOWICKA A., MŚCISZ A., MROZIKIEWICZ P. M. Wpływ ekstraktu z <i>Pueraria lobata</i> na pamięć długotrwałą u szczurów pijących chronicznie alkohol	61
URBAŃSKA M., NOWAK G., KISIEL W. Chemotaksonomia laktonów seskwiterpenowych z <i>Helenium hoopesii</i>	63
BUCHWALD W., FORYCKA A., MŚCISZ A., MIELCAREK S., MROZIKIEWICZ P.M. Zmiany zawartości związków biologicznie czynnych w korzeniach <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge w okresie wegetacji	64
BUCHWALD W., FORYCKA A., MŚCISZ A., MIELCAREK S., MROZIKIEWICZ P.M. Wpływ nawożenia mineralnego na zawartość związków biologicznie czynnych i masę korzeni <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	65
PAWŁOWSKA-GÓRAL K., WARDAS M., KURZEJA E., SEBESTA A. Wpływ kwercetyny na metabolizm oksydacyjno-redukcyjny fibroblastów	66
BUCHWALD W., FORYCKA A., FURMANOWA M., MŚCISZ A., MIELCAREK S., MROZIKIEWICZ P.M. Uprawy próbne <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban w Polsce	67

MIKOŁAJCZAK P. Ł., OKULICZ-KOZARYN I., KAMIŃSKA E., SZULC M., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T., KRAJEWSKA-PATAN A., ŁOWICKA A., MŚCISZ A., FURMANOWA M., MROZIKIEWICZ P. M. Wybrane aspekty aktywności behawioralnej wyciągów z <i>Rhodiola Kirilowii</i> (Regel.) Maxim	68
BUCHWALD W. Badania biologii kiełkowania <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge w warunkach laboratoryjnych . . .	70
POLCYN P., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T., MIKOŁAJCZAK P.Ł., PIORUŃSKA-MIKOŁAJCZAK A., BUDZIANOWSKI J. Przeciwnadciśnieniowy efekt wyciągów z ziela jemioli i ich frakcji oraz wpływ na profil lipidowy krwi u szczurów	72
KOZIOROWSKI M., MROZIKIEWICZ P. M., MŚCISZ A., OTTA H., MIKOŁAJCZAK P.Ł., KRÓL D. Czy <i>Epilobium angustifolium</i> może wspomagać leczenie i zapobiegać hormonozależnym przerostom prostaty?	74
MENDEL M., CHŁOPECKA M., DZIEKAN N., WIECHETEK M. Wpływ saponin triterpenowych (α -hederyny) z bluszczu pospolitego (<i>Hedera helix</i>) na mięśniówkę gładką izolowanych wycinków przewodu pokarmowego	75
ZALEWSKA D., MATŁAWSKA I. Interakcje leków roślinnych ze stosowaną równocześnie terapią przeciwcukrzycową . . .	77
MIELCAREK S., PRZYBYŁAK J.K., BUCHWALD W., FURMANOWA M., KRAJEWSKA-PATAN A., MŚCISZ A., MROZIKIEWICZ P.M. <i>Centella asiatica</i> uprawiana w polsce – badania fitochemiczne metodą RP-HPLC-DAD	79
RADECKA I., WESOŁOWSKI M. Analiza niektórych interakcji między mikroelementami w ziołach roślin leczniczych	81
SZAŁEK E., GRZEŚKOWIAK E., BEŁCIKOWSKA I., DARASZKIEWICZ M., KUSEK R. Wybrane interakcje farmakokinetyczne <i>Silybum marianum</i> z innymi lekami	82
GAWRON-GZELLA A., MATŁAWSKA I. <i>Chrysanthemum parthenium</i> - bezpieczeństwo stosowania w leczeniu migreny	84
MODNICKI D., MATŁAWSKA I. Synergizm składników wybranych roślin z syntetycznymi, imidazolowymi lekami przeciwgrzybiczymi	86
OŻAROWSKI M., MROZIKIEWICZ P.M., OSZKINIS G., MOTOWIDŁO K. Czynniki ryzyka interakcji pomiędzy preparatami roślinnymi a lekami syntetycznymi wśród pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycą naczyń – ocena wyników badania ankietowego	88
CHANAJ J., MAREK P., MATŁAWSKA I. Bezpieczeństwo stosowania preparatów zawierających rutozyd	90
KRAUZE-BARANOWSKA M., SZNITOWSKA M., POBŁOCKA L., RADWAŃSKA A., LIBROWSKI T., KAWIAK A., ŁOJKOWSKA E. Badania aktywności farmakologicznej ekstraktów z kory wierzby z uwzględnieniem ich metabolomicz- nego profilowania oraz oceny dostępności farmaceutycznej	92
KRAUZE-BARANOWSKA M., POBŁOCKA-OLECH L., KAWIAK A., ŁOJKOWSKA E. Badania aktywności cyto- i genotoksycznej ekstraktów suchych z kory wierzby	94
OŻAROWSKI M., MROZIKIEWICZ P.M. Zabiegi chirurgiczne i znieczulenie – czy istnieje ryzyko interakcji z produktami ziołowymi?	96
KAWIAK A., GUCWA M., PIĘKOSZ-GRABOWSKA K., NADWORNA B., ŁOJKOWSKA E., OCHOCKA J.R. Badania cytotoksyczności ekstraktów rodzaju <i>Salix</i>	99
RUSZKIEWICZ C. Wpływ terapii skojarzonej statynami i preparatami pochodzenia roślinnego na profil lipidowy u chorych z hiperlipidemią oraz możliwe interakcje i działania niepożądane	100

OŻAROWSKI M., DUBIEL A., NIEWIŃSKI P., MŚCISZ A., MROZIKIEWICZ P.M. Profil bezpieczeństwa preparatów zawierających przetwory z jeżówek – systematyczna analiza interakcji i działań niepożądanych	102
KĘDZIA B., FURMANOWA M., KRAJEWSKA-PATAN A., HOŁDERNA-KĘDZIA E., MŚCISZ A., WÓJCIK J., BUCHWALD W., MROZIKIEWICZ P.M. Badania toksykologiczne, farmakologiczne i mikrobiologiczne wyciągów z kłączy <i>Rhodiola rosea</i> , <i>R. Kirilowii</i> i <i>R. quadrifida</i>	105
STEFANOWICZ-HAJDUK J., KAWIAK A., ŁOJKOWSKA E., OCHOCKA J. R. Określenie działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> ekstraktów <i>Polygonatum multiflorum</i> oraz <i>Paris quadrifolia</i> na wybranych liniach komórkowych – ludzkich fibroblastach skóry, komórkach raka szyjki macicy (HeLa) oraz komórkach białaczki szpikowej (hl-60)	107
WITKOWSKA BANASZCZAK E., BYLKA W. Bezpieczeństwo stosowania owoców żurawiny	109
DUDEK M., MATŁAWSKA I. Bezpieczeństwo stosowania przetworów z nasion kasztanowca zwyczajnego	111
OŻAROWSKI M., MROZIKIEWICZ P.M. Rośliny lecznicze wspomagające terapię chorób neurodegeneracyjnych – kwestia interakcji farmakologicznych.	113
ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE	115
MATŁAWSKA I., BYLKA W. Synergizm działania w lekach roślinnych	115
MROZIKIEWICZ P. M., OŻAROWSKI M. Krótkie wprowadzenie do zagadnień interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi	121

WSTĘP

Szanowni Państwo,

Jest nam niezmiernie miło gościć Państwa na konferencji “Współczesna fitoterapia – działania niepożądane i interakcje”, organizowanej przez Polskie Towarzystwo Farmakologii Klinicznej i Terapii, Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu oraz Katedrę i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie.

Konferencja jest podsumowaniem trzyletniej międzynarodowej współpracy w formie sieci naukowej pn. „Interakcje pomiędzy roślinnymi i syntetycznymi lekami. Korzyści i zagrożenia”, której koordynatorem jest od 2004 r. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich.

Działalność sieci naukowej zaowocowała nawiązaniem współpracy między szeregiem polskich jednostek zajmujących się lekiem roślinnym i syntetycznym oraz partnerami z zagranicy, w celu stworzenia szerokiej platformy naukowej do wymiany doświadczeń między ośrodkami zajmującymi się problematyką interakcji między lekami pochodzenia roślinnego i syntetycznego.

Zagadnienie występowania interakcji jest obecnie niezwykle istotne z powodu wzrastającego zainteresowania lekiem roślinnym, cieszącym się popularnością na całym świecie.

Działalność sieci naukowej przyczyniła się do zwiększenia zainteresowania i zrozumienia zagadnień związanych z korzyściami i zagrożeniami wynikającymi z interakcji pomiędzy lekami roślinnymi i syntetycznymi.

Mamy nadzieję, że obecna konferencja zainspiruje dalsze badania w tym obszarze

Przemysław M. Mrozikiewicz

Działalność sieci naukowej została sfinansowana ze środków Komitetu Badań Naukowych (decyzja nr 594/E-175/SPB/MSN/P-05DWM 3/2004-2006).

PROGRAM KONFERENCJI

- 10.00-10.05 Współczesna fitoterapia – działania niepożądane i interakcje
– otwarcie Konferencji
prof. dr hab. Andrzej Członkowski
- 10.05-10.15 Nadanie Honorowego Członkostwa Polskiego Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii prof. dr hab. Aleksandrowi Mrozikiewiczowi
- 10.15- 10.25 Podsumowanie działalności sieci naukowej „Interakcje pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi. Korzyści i zagrożenia”
doc. dr hab. Przemysław M. Mrozikiewicz

I SESJA

FITOTERAPIA CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

Przewodniczący:

prof. dr hab. Andrzej Członkowski
prof. dr hab. Jan Henryk Goch

- 10.25-10.55 Problemy kardiologiczne nadchodzących czasów
prof. dr hab. Jan Henryk Goch
- 10.55-11.15 Naturalne środki lecznicze w zapobieganiu miażdżycy
prof. dr hab. Marek Naruszewicz
- 11.15-11.35 Interakcje pomiędzy lekiem roślinnym a syntetycznym w kardiologii
prof. dr hab. Teresa Bobkiewicz-Kozłowska
- 11.35-11.55 Naturalne polisacharydy oraz korzyści i ryzyko ich stosowania w profilaktyce i terapii
prof. dr hab. Wojciech Cisowski
- 11.55-12.05 Badania aktywności farmakologicznej ekstraktów z kory wierzby z uwzględnieniem ich metabolomicznego profilowania oraz oceny dostępności farmaceutycznej
Krauze-Baranowska M. , Sznitowska M. , Pobłocka L. , Radwańska A. , Librowski T. , Kawiak A. , Łojkowska E.

12.05-12.30 SESJA PLAKATOWA

Przewodniczący:

prof. dr hab. Teresa Bobkiewicz-Kozłowska

dr hab. Anna Wiela-Hojeńska

12.05-12.30 PRZERWA KAWOWA

II SESJA

LEK ROŚLINNY A SUPLEMENTY DIETY

Przewodniczący:

prof. dr hab. Marek Naruszewicz

prof. dr hab. Zenon Węglarz

12.30-12.50 Synergizm działania składników leku ziołowego

prof. dr hab. Irena Matławska

12.50-13.10 Czy interakcje leków roślinnych mają znaczenie kliniczne ?

dr Jarosław Woron

13.10-13.30 Złożone preparaty roślinne – bezpieczeństwo stosowania

prof. dr hab. Zbigniew Janeczko

13.30-13.50 Podstawy prawne kwalifikacji i wprowadzenia do obrotu

tzw. *produktów z pogranicza*

mgr Grażyna Osęka

13.50-14.10 Ocena ryzyka związanego ze stosowaniem surowców roślinnych
w suplementach diety

mgr Natalia Derebecka-Hołyśz

14.10-15.10 LUNCH

14.10-15.10 Posiedzenie Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Farmakologii
Klinicznej i Terapii
(PODCZAS LUNCHU)

III SESJA

FARMAKOLOGIA KLINICZNA I FITOTERAPIA

Przewodniczący:

prof. dr hab. Mirosława Furmanowa

prof. dr hab. Kazimierz Głowniak

- 15.10-15.30 Kliniczne znaczenie monitorowania niepożądanych interakcji leków z żywnością
prof. dr hab. Krystyna Orzechowska-Juzwenko, dr hab. Anna Wiela-Hojeńska
- 15.30-15.50 Niepożądane działania leków ziołowych w monitorowaniu spontanicznym- doświadczenia regionalnego ośrodka monitorowania niepożądanych działań leków w Krakowie
dr Jarosław Woron
- 15.50-16.10 Rośliny lecznicze w otyłości – ryzyko interakcji
dr hab. Przemysław Mikołajczak
- 16.10-16.30 Zastosowanie współczesnych metod chromatografii w badaniu leku ziołowego – implikacje dla interakcji
doc. dr hab. Przemysław M. Mrozikiewicz

WSPÓŁCZESNA FITOTERAPIA –
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE

POZNAŃ, 7 LISTOPADA 2006

WYKŁADY

NATURALNE ŚRODKI LECZNICZE W ZAPOBIEGANIU MIAŻDŻYCY

MAREK NARUSZEWICZ

Katedra Farmakognozji i Molekularnych Podstaw Fitoterapii AM, Warszawa

We współczesnej kardiologii zapobiegawczej naturalne środki lecznicze odgrywają zasadniczą rolę w obniżaniu środowiskowych czynników ryzyka, które mogą mieć wpływ na przyspieszenie rozwoju miażdżycy. Jednym z podstawowych problemów w populacji naszego kraju jest masowe występowanie umiarkowanej hypercholesterolemii oraz nadciśnienia tętniczego. Te choroby metaboliczne są głównie uwarunkowane wadliwym żywieniem tj. nadmiernym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych oraz sodu w postaci soli kuchennej.

Na podstawie własnych badań klinicznych możemy wnioskować, że stosowanie naturalnych steroli roślinnych w diecie nie tylko skutecznie obniża poziom cholesterolu LDL, ale również zmniejsza stopień agregacji płytek krwi przez mechanizm aspirynopodobny. Wykazaliśmy także plejotropowe działanie steroli, które polega na zmniejszeniu w krążeniu poziomu białka ostrej fazy CRP co pośrednio potwierdza ich skuteczność także w prewencji wtórnej ostrych incydentów wieńcowych.

W kolejnych badaniach wykonanych w ramach grantu europejskiego (FP5) potwierdziliśmy wysoką skuteczność białka łubinu w obniżaniu zarówno poziomu cholesterolu LDL jak i ciśnienia tętniczego oraz poziomu glukozy we krwi. Mechanizm tego działania nie jest dobrze poznany, ale prawdopodobnie jest oparty o aktywne biologiczne globuliny 7 i 11 S, występujące w łubinie które mogą wpływać na podwyższenie aktywności receptorów LDL w wątrobie.

We wtórnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego znaczącą rolę mogą odgrywać również bioflawonoidy, a szczególnie antocyjany i katechiny. Poprzez swą aktywność antyoksydacyjną i bezpośrednie oddziaływanie na czynniki transkrypcyjne mogą wpływać na produkcję tlenku azotu w śródbłonka naczyniowym oraz obniżać aktywność prozapalną monocytów-makrofagów biorących udział we wszystkich stadiach rozwoju miażdżycy. Faktycznie w naszych badaniach z Prof. M. Dłużniewskim z AM w Warszawie wykazaliśmy, że podawanie preparatu zawierającego antocyjany i katechiny z aronii (*Aronia melanocarpa*) pacjentom po zawale serca leczonych statynami skutkuje dodatkowo obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz markerów stanu zapalnego.

Na podstawie własnych doświadczeń możemy więc zalecać szerokie stosowanie wybranych naturalnych środków leczniczych zarówno w pierwotnej jak i wtórnej prewencji kardiologicznej.

NATURALNE POLISACHARYDY ORAZ KORZYŚCI I RYZYKO ICH STOSOWANIA W PROFILAKTYCE I TERAPII

WOJCIECH CISOWSKI, MACIEJ WŁODARCZYK.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej we Wrocławiu, Wrocław

Naturalne polisacharydy są powszechnie stosowane w lecznictwie oraz jako środki spożywcze i dietetyczne m.in. w postaci dietetycznych dodatków do żywności.

Należy tu skrobia, ważny środek spożywczy oraz stosowane w lecznictwie i kosmetyce m.in. różnego rodzaju przysypkach, pudrach i tym podobne.

Kolejny polisacharyd to celuloza służąca do sporządzania materiałów opatrunkowych oraz ważny składnik błonnika pokarmowego. W tej grupie znajdują się fruktany zbudowane głównie z fruktozy, przede wszystkim inulina- traktowane jako pochodne sacharozy. Fruktany wchodzi w skład błonnika pokarmowego ale są w odróżnieniu od celulozy rozpuszczalne w wodzie. Poza polifruktanami występują struktury oligomeryczne tych połączeń np. kestoza.

Badania ostatnich lat przyniosły interesujące dane o działaniu biologicznym fruktanów. Połączenia te posiadają m.in. ważne znaczenie dla roślin np. wpływają na fazę kwitnienia. W badaniach na drobnoustrojach, na liniach komórkowych i zwierzętach doświadczalnych, wykazano szereg interesujących właściwości farmakologicznych fruktanów np.: aktywacje transkrypcyjnych czynników komórkowych NFκ-B; pobudzanie wzrost i rozwój korzystnych dla człowieka bakterii jelitowych, wykazują również hamujący wpływ na powstawanie i rozwój nowotworów doświadczalnych. W badaniach na ludziach wykazano, że fruktany poprawiają gospodarkę lipidową organizmu, zapobiegają otyłości, korzystnie wpływają na wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, zapobiegają schorzeniom jelita grubego.

Inulina i inne fruktany mają charakter prebiotyków. Zawierające je przetwory czy produkty spożywcze powinny rzetelnie informować o jakości i ilości zawartego w nich fruktanu. W oznaczaniu jakościowym i ilościowym fruktanów stosowane są metody chromatograficzne otwartego złoża PC TLC oraz oznaczenia kolorometryczne a także nowsze metody jak HPLC z detekcją elektrochemiczną i refraktometryczną. Inulina i fruktany występują szczególnie obficie w niektórych rodzinach botanicznych jak Asteraceae, Campanulaceae, Liliaceae i innych.

W pospolitych roślinach szczególnie bogate we fruktany są np.: słonecznik bulwiasty (*Helianthus tuberosus*), korzeń cykorii (*Cichorium intybus*), cebula pospolita (*Allium cepa*).

CZY INTERAKCJE LEKÓW ROŚLINNYCH MAJĄ ZNACZENIE KLINICZNE ?

JAROSŁAW WOROŃ , ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA, ALEKSANDRA GOSZCZ, DOROTA STARZYK- RAŁOWSKA

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ, Kraków
Regionalny Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków, Kraków

Niekorzystne interakcje leków stanowią w wielu przypadkach źródło powikłań jakie obserwujemy podczas stosowania farmakoterapii.

Nie zawsze pamiętamy, że substancje czynne zawarte w preparatach roślinnych mogą w istotny sposób modyfikować metabolizm wielu grup leków, zmieniając w konsekwencji bezpieczeństwo i skuteczność ich stosowania.

Znajomość potencjalnych interakcji leków roślinnych z innymi równocześnie stosowanymi , nakazuje dobranie takiej politerapii, która powinna zminimalizować ryzyko wystąpienia chorób polekowych.

Należy bezwzględnie pamiętać o problemie interakcji leków u pacjentów przyjmujących preparaty dziurawca z uwagi na możliwość zmniejszenia skuteczności innych leków, które ulegają biotransformacji przy udziale CYP3A4, który to izoenzym jest indukowany przez hiperforynę zawartą w dziurawcu. Aktywność metaboliczną CYP3A4 mogą modyfikować także preparaty zawierające wyciągi z czosnku oraz jeżówki.

Ryzyko krwawień może wzrastać u pacjentów stosujących preparaty z miłorzębu w połączeniu z antykoagulantami i lekami przeciwplatekowymi.

Należy także zachować ostrożność przy kojarzeniu preparatów żeń-szenia z innymi lekami.

Praca omawia problem niekorzystnych interakcji leków roślinnych z innymi równocześnie stosowanymi lekami.

ZŁOŻONE PREPARATY ROŚLINNE - BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

ZBIGNIEW JANECKO

Katedra Farmakognozji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Wśród wielu preparatów roślinnych obecnych na rynku wymienić można kilka cieszących się dużą popularnością, a są wśród nich: Balsam Kapucyński, zawierający wyciągi z surowców antrachinonowych, a także Schwedenbitter (Zioła szwedzkie), Padma 28, deklarujące w swoim składzie szereg surowców nie dopuszczonych do oficjalnego obrotu.

Dostępne są także inne bardziej złożone preparaty np.: Alveo i Intra; określane jako suplementy żywności.

Na wstępie pojawia się pytanie czy uznawana do niedawna liczba składników w preparacie (3-5) jest nadal jedynie słuszną, czy też rozwijająca się idea holistycznego podejścia do terapii i filozofii leczenia oraz koncepcja współdziałania surowców roślinnych, zmieni ten pogląd.

Założenie, iż złożony preparat nie powinien zawierać większej liczby składników został prawdopodobnie zaczerpnięty z wzorca jakim jest lek syntetyczny działający na jednostkowe schorzenie dający możliwości łatwego dawkowania i przewidzenia efektów terapeutycznych jak i skutków działań niepożądanych. Panował i chyba nadal ma swoich zwolenników pogląd, że jeżeli lek posiada wielokierunkowe właściwości terapeutyczne, to nie leczy niczego. Stwierdzenie to nie znajduje potwierdzenia w praktyce. Przykładowo w skład naszego pożywienia wchodzi od kilku do kilkunastu składników (sałatki owocowe, warzywne) i nie uważa się, że jest to zasada niezgodna z ogólnie przyjętymi regułami obowiązującymi w żywieniu człowieka. Większość trawożernych ssaków nie zjada jednej tylko wybranej rośliny, a wręcz stara się urozmaicić swoje menu (przepraszam za dygresję).

Problem polega się na czym innym, a mianowicie aby złożone leki liczące dwa lub dwadzieścia składników nie wchodziły we wzajemne interakcje o charakterze farmakologicznym, farmakokinetycznym, czy wreszcie aby nie tworzyły zwykłych niezgodności chemicznych. Rozważyć także należy możliwy synergizm lub antagonizm działania składników roślinnych obecnych w preparacie z pożywieniem i innymi lekami. W tym miejscu należy zaznaczyć że ze wzrostem liczby wyciągów roślinnych w takim leku potencjalnie rośnie możliwość wystąpienia trudnych do przewidzenia interakcji.

Na półkach aptecznych obok parafarmaceutyków i leków zarejestrowanych znajduje się cała gama dodatków do żywności (czytaj: suplementów) o nie do końca zbadanych korzyściach i zagrożeniach wynikających z obecności w ich składzie egzotycznych surowców roślinnych. W tym przypadku zachodzi nie tylko możliwość interakcji ale także zagrożenie zdrowia i życia. Zastosowane w nich wyciągi roślinne nie posiadają dobrze udokumentowanej aktywności i skuteczności terapeutycznej, brak jest często danych o ich toksyczności i skutkach działań niepożądanych.

Tematem moich rozważań będzie próba analizy wspomnianych preparatów złożonych pod względem bezpieczeństwa ich stosowania, toksyczności i możliwych interakcjach, w świetle dostępnych danych literaturowych.

PODSTAWY PRAWNE KWALIFIKACJI I WPROWADZANIA DO OBROTU TZW. PRODUKTÓW Z POGRANICZA

GRAŻYNA OSEKA

IGI Food Consulting, Warszawa

Pojęcie *borderline products* w chwili obecnej nie jest prawnie zdefiniowane. Za produkty z pogranicza uważa się wyroby o niewiadomym statusie, które mogą jednocześnie spełniać warunki zakwalifikowania ich do dwóch, a nawet trzech kategorii produktów.

Orzecznictwo Europejskiego Trybunału Sprawiedliwości - wyrok z dnia 9 czerwca 2005 r. w sprawach połączonych C-211/03, 299/03, 316-318/03 podkreśla, że zawsze w przypadku wątpliwości, gdy preparat może być objęty zakresem definicji leku oraz produktu podlegającego przepisom innego prawa stosuje się przepisy prawa farmaceutycznego. Na właściwą kwalifikację produktu składa się ogół jego cech charakterystycznych, takich jak: skład jakościowo-ilościowy, właściwości farmakologiczne, sposób użycia, zasięg dystrybucji, wiedza na jego temat wśród konsumentów, ryzyko związane z zastosowaniem oraz sposób jego prezentacji.

Najczęściej mamy do czynienia z preparatami z pogranicza żywności - suplementu diety i produktu leczniczego. Problem z kwalifikacją tego typu środków wynika przede wszystkim z częściowego nakładania się definicji prawnych.

Zgodnie ze stanowiskiem Trybunału, punktem wyjścia jest definicja produktu leczniczego, zgodnie z przepisami dyrektywy 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Wykładnia ta zostanie zaimplementowana do prawa polskiego przez nowelizację ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, która rozszerzy również definicję produktu leczniczego ze względu na „sposób prezentacji” oraz doprecyzuje działanie: farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.

Obowiązujące przepisy prawa żywnościowego - ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia z dnia 25 sierpnia 2006 r., uwzględniając przepisy dyrektywy 2002/46/EWG Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r., wyłącza z definicji suplementu diety produkty posiadające właściwości produktu leczniczego. Wskazane wyżej podejście do produktów z pogranicza spowodowało również

zmiany w procedurze wprowadzania do obrotu suplementów diety. Nową rolę w procedurze notyfikacji odgrywa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Niezwykle ważnym aspektem w ustawodawstwie żywnościowym jest zaostrożenie przepisów karnych m.in. w przypadku nie przestrzegania wymagań w zakresie znakowania środków spożywczych oraz wprowadzania do obrotu jako żywność produktów niebędących żywnością.

OCENA RYZYKA ZWIĄZANEGO ZE STOSOWANIEM SUROWCÓW ROŚLINNYCH W SUPLEMENTACH DIETY

NATALIA DEREBECKA - HOŁYSZ

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

W ostatnich latach obserwuje się w Europie rosnące zainteresowanie produktami należącymi do kategorii suplementów diety. Wiele preparatów należących dotychczas do kategorii produktów leczniczych jest aktualnie sprzedawanych jako suplementy. Pojawia się również wiele zupełnie nowych preparatów w tej kategorii, stanowiących tzw. „produkty z pogranicza lek/żywność”. Suplementami diety według definicji określonej w Ustawie o warunkach zdrowotnych żywności i żywienia są: „środki spożywcze, których celem jest uzupełnienie normalnej diety, będące skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny”. Rozporządzenie Ministra Zdrowia określa jedynie, jakie witaminy i związki mineralne mogą być stosowane w suplementach diety, nie zostały określone do tej pory „inne substancje”, które mogą być dodawane do suplementów zgodnie z podaną definicją. Do suplementów diety dodaje się obecnie bardzo wiele takich substancji, dużą część z nich stanowią surowce pochodzenia roślinnego. Nie określono jednak, jakie surowce roślinne mogą wchodzić w skład suplementów diety, ani też w jakich dawkach powinny być stosowane. Biorąc pod uwagę, że suplement diety należy do kategorii środków spożywczych, zakłada się, że dawki te nie powinny spełniać wymagań określonych dla produktów leczniczych. Przy tego rodzaju produktach istotne jest zarówno przeznaczenie, jak i bezpieczeństwo zastosowanych w nich poszczególnych surowców, a także produktu jako całości. Podobnie jak w przypadku produktów leczniczych, stosowanie suplementów diety wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz interakcji z lekami lub innymi produktami spożywczymi. Najważniejszym zadaniem jest ustalenie, które surowce roślinne mogą być stosowane w suplementach diety oraz określenie minimalnych i maksymalnych dawek dla tych surowców, tak, aby nie stanowiły one ryzyka dla konsumenta, ale wywoływały pożądany efekt fizjologiczny. Ważna jest także kontrola jakości i standaryzacja surowców stosowanych w suplementach diety, ich wprowadzanie nie podlega bowiem tak ścisłemu nadzorowi jak w przypadku

produktów leczniczych. Głównym celem prowadzonych obecnie prac nad statusem prawnym suplementów diety jest więc zagwarantowanie dostępu wyłącznie do produktów wysokiej jakości, o udokumentowanym korzystnym działaniu i nie stanowiących ryzyka dla zdrowia konsumenta.

KLINICZNE ZNACZENIE MONITOROWANIA NIEPOŻĄDANYCH INTERAKCJI LEKÓW Z ŻYWNOŚCIĄ

KRYSTYNA ORZECZOWSKA-JUZWENKO, ANNA WIELA-HOJEŃSKA

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej, Wrocław

Do jednych z istotnych powikłań współczesnej farmakoterapii należą niepożądane interakcje leków z żywnością. Obserwowane są one zwłaszcza w fazie farmakokinetycznej, dotyczą wpływu pokarmu na losy leków w organizmie. Produkty i potrawy zawierające dużo błonnika, np. płatki owsiane, chleb razowy, otręby, mogą prowadzić do niebezpiecznego w następstwach zmniejszenia wchłaniania leków. Błonnik powoduje adsorpcję preparatów digoksyny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. W przypadku pierwszej grupy interakcja ta może powodować osłabienie ich działania i zaostrenie niewydolności krążenia, w przypadku drugiej grupy – stworzyć potencjalne niebezpieczeństwo samobójstwa chorego na depresję pacjenta, u którego z powodu braku odpowiedniego stężenia leku we krwi nie występuje działanie przeciwdepresyjne. Powszechnie znanym przykładem wpływu diety na działanie leków jest możliwość wystąpienia przełomu nadciśnieniowego po stosowaniu inhibitorów monoaminooksydazy u osób spożywających pokarmy zawierające tyraminę, takie jak: dojrzałe sery, wina chianti, marynowane śledzie. Zahamowanie dezaminacji tyraminy może spowodować na skutek jej kumulacji wystąpienie niepożądanych objawów. Szczególnie groźne mogą być kliniczne następstwa przyjmowania niektórych leków wraz z sokiem grejpfrutowym. Stężenie m.in. takich leków jak nitrendypina, felodypina, nimodypina, werapamil we krwi po wypiciu soku istotnie wzrasta, co manifestuje się osłabieniem ich skuteczności i nadmiernym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi. Przyczyną jest zahamowanie aktywności izoenzymu CYP3A4, odpowiedzialnego za metabolizm pierwszego przejścia w ścianie jelita wymienionych leków, przez związki występujące w soku, zwłaszcza przez naringeninę i dihydroksybergamotynę.

Z praktycznego punktu widzenia bardzo ważne jest monitorowanie niepożądanych interakcji substancji leczniczych z żywnością. Prowadzi ono bowiem do poznania zagrożeń związanych ze stosowaniem danego leku z pokarmem, określenia czynników ryzyka, przeciwwskazań i zalecanych środków ostrożności.

NIEPOŻĄDANE DZIAŁANIA LEKÓW ZIOŁOWYCH W MONITOROWANIU SPONTANICZNYM- DOŚWIADCZENIA REGIONALNEGO OŚRODKA MONITOROWANIA NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ LEKÓW W KRAKOWIE

JAROSŁAW WOROŃ, ELŻBIETA KOSTKA-TRĄBKA

Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii CM UJ, Kraków
Regionalny Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków, Kraków

Problem zapewnienia pacjentom skutecznej i równocześnie bezpiecznej farmakoterapii jest jednym z najważniejszych zadań współczesnej medycyny.

Wśród pacjentów obserwuje się niesłabnące przekonanie o całkowitym bezpieczeństwie stosowania leków roślinnych, a zatem bardzo często nie dopuszcza się sytuacji w której preparat roślinny staje się źródłem wystąpienia działań niepożądanych. Niestety pogląd ten podziela wielu lekarzy oraz farmaceutów. Prowadzi to do błędnego przekonania o niemożliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas leczenia lekami roślinnymi oraz niejednokrotnie prowadzi do uspienia czujności w aspekcie niekorzystnych interakcji leków roślinnych z innymi równocześnie stosowanymi.

W okresie od 1 stycznia 2005 do 15 września 2006 Regionalny Ośrodek Monitorowania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie otrzymał 25 raportów o wystąpieniu działań niepożądanych u pacjentów stosujących leki roślinne.

NAZWA SUROWCA, LEKU ROŚLINNEGO, ILOŚĆ RAPORTÓW	RAPORTOWANE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	CZYNNIKI RYZYKA, DODATKOWE INFORMACJE
Ginkgo biloba- Ginkofar, Bilobil, Tinct. Ginkgo bilobae, n=5	Wylew krwawy do gałki ocznej, krwawienie z nosa	Wszystkie osoby u których wystąpiły działania niepożądane przyjmowały równocześnie leki przeciwplytkowe (aspiryna, tienopirydyny)
Echinacea sp.- Echinasal, Echinacea ratiopharm, n=2	Pokrzywka	W 1 przypadku u dziecka współistniała alergia na jad owadów błonkoskrzydłych
Cortex salicis- Salicortex, n=2	Bóle w nadbrzuszu, nudności	W 1 przypadku w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka, w 2 przypadku pacjent przyjmował równocześnie NLPZ

Panax ginseng- Panaxan, Ginsengin, n=2	Wzrost ciśnienia tętniczego zaburzenia snu	U jednej z pacjentek w chwili rozpoczęcia przyjmowania żeń-szenia współistniało nadciśnienie tętnicze, odstawienie leku roślinnego spowodowało ustąpienie opisywanego działania niepożądanego
Folium Sennae- Senes fix, Senefol, n=2	Kruczowe bóle brzucha, nudności	Brak
Serenoa serulata- Prostatol Uno, n=2	Nudności, wymioty, bóle w nadbrzuchu	W obydwu przypadkach zaistniała konieczność odstawienia leku
Aloe vera- sok z aloesu, n= 2	Bóle brzucha , biegunka	U 1 z pacjentów u którego wystąpiły działania niepożądane w wywiadzie colitis ulcerosa
Hypericum perforatum- Deprim forte, n=1	Śródcykliczne krwawienia z dróg rodnych	Pacjentka przyjmowała równocześnie doustną hormonalną antykoncepcję, działanie niepożądane wystąpiło w wyniku niekorzystnej interakcji leków
Withania somnifera- Ashwagandha, n=1	Bóle brzucha, nudności, wymioty	Brak
Capsicum sp., n= 1	Rumień skóry z towarzyszącym świądem	Brak
Vitex agnus-castus- Castagnus, n=1	Bole i zawroty głowy	Odstawienie leku spowodowało ustąpienie opisywanych objawów niepożądanych
Cimicifuga racemosa- Naturapia menopauza, n= 1	Ucisk w prawym podżebrzu, wzrost aktywność AspAT, Alat	Odstawienie leku oraz zastosowanie preparatu Heparegen spowodowało ustąpienie opisywanych objawów niepożądanych
Allium sativum- Alitol, n=1	Krwawienie z nosa	Pacjentka przyjmowała równocześnie acenokumarol
Vaccinum myrtillus- Bilberin, n= 1	Bóle brzucha, biegunka	Po odstawieniu leku opisywane objawy ustąpiły bez leczenia
Borago officinalis- Boragolandyna, n= 1	Biegunka	Odstawienie leku spowodowało ustąpienie opisywanych objawów niepożądanych

Jak widać z przedstawionych informacji leki roślinne mogą być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych o różnym obrazie klinicznym. Znajomość profilu bezpieczeństwa leków roślinnych stanowi istotny element zwiększenia bezpieczeństwa farmakoterapii.

ROŚLINY LECZNICZE W LECZENIU OTYŁOŚCI – RYZYKO INTERAKCJI

PRZEMYSŁAW Ł. MIKOŁAJCZAK^{1,2}

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

²Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Pod pojęciem otyłości rozumie się chorobę ogólnoustrojową, w której występuje nadmiar tkanki tłuszczowej ponad przyjętą normę, wskutek zaburzeń homeostazy przemiany energetycznej. Otyłość nie jest odrębną jednostką chorobową, ale symptomem zaburzonej równowagi energetycznej, powstałej na różnym podłożu. W powstawaniu otyłości bowiem mają znaczenie zarówno czynniki genetyczne jak i hormonalne, psychiczne czy środowiskowe. Występowanie otyłości najczęściej kojarzone z ze zwiększonym ryzykiem występowania cukrzycy typu 2, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca czy niektórych nowotworów. Na podstawie pomiaru liczby i wielkości komórek tłuszczowych wyodrębniono otyłość hipertroficzną, którą można zmniejszać poprzez zwiększony wysiłek fizyczny czy zwalczanie hiperinsulinizmu, co przeważnie wiąże się z cofnięciem zmian metabolicznych i hormonalnych oraz otyłość hiperplastyczną, która charakteryzuje się dużą opornością na wszelkie metody odchudzania. Obecnie stosowane są dwie główne strategie farmakoterapii otyłości: pierwsza - stosowanie środków działających poprzez mechanizmy OUN (np. sibutramina), druga - stosowanie leków mających obwodowy mechanizm działania (np. orlistat, akarboza, chitosan). Należy podkreślić, że aczkolwiek nie ma bezpośrednich danych, jednakże należy liczyć się z możliwością występowania interakcji sibutraminy z lekami roślinnym działającymi ośrodkowo (np. *Hypericum perforatum* L., *Humulus lupulus* L., *Passiflora incarnata* L., *Valeriana officinalis* L., *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Rhodiola rosea* L.). Z kolei leki działające obwodowo mogą wchodzić w interakcje np. z lekami przeczyszczającymi pochodzenia roślinnego (*C. Frangulae*, *Rhizoma Rei*). Interesujące są próby stosowania preparatów jako środków wspomagających w obniżaniu masy ciała wywodzących się z takich roślin jak *Ephedra sinica* Stapf, *Garcinia cambogia* Desr, *Paullinia cupana* H.B.K, *Cyamopsis tetragonolobus* L., *Plantago psyllium* L., *Ilex paraguariensis* Saint Hilaire, *Pausinystalia yohimbe* czy *Citrus aurantium* L. (Pittler i wsp. 2005, Haaz i wsp. 2006). Trzeba jednak wspomnieć, że mimo, iż dla niektórych z nich mechanizm działania jest w miarę dobrze poznany, to jak dotychczas

nie ma zbyt wielu danych bezpośrednich pochodzących z badań klinicznych związanych z występowaniem interakcji. Wydaje się jednak, że ze względu na naturę ich działania interakcje te w większości mogą dotyczyć leków stosowanych w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego czy układu nerwowego.

WSPÓŁCZESNE METODY BADANIA ZMUSZAJĄ DO ZMIANY SPOJRZENIA NA LEK ROŚLINNY I JEGO INTERAKCJE Z LEKIEM SYNTETYCZNYM

PRZEMYSŁAW M. MROZIKIEWICZ

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Zastosowanie ziół ma długowiekową tradycję w farmakoterapii. Stosowanie leku ziołowego oparte ciągle jest w dużej mierze na tradycji a w mniejszej na wynikach badań zgodnych ze współczesnymi wymaganiami dla produktów leczniczych.

Celem osiągnięcia wartościowego roślinnego produktu leczniczego oczekuje się obecnie pełnej informacji dotyczącej skuteczności terapeutycznej a szczególną uwagę przywiązuje się do informacji dotyczących bezpieczeństwa. Informacje te są w przypadku leku roślinnego rzadko w pełni osiągalne. Dla leku roślinnego brakuje często danych dotyczących biodostępności i farmakokinetyki substancji aktywnych. Niekiedy nie jest w pełni wyjaśnione, które składniki są odpowiedzialne za efekty biologiczne.

Postępy w zakresie analityki substancji aktywnych leku roślinnego pozwalają w nowy sposób spojrzeć na roślinny produkt leczniczy. Najnowsze badania przynoszą wiele obserwacji dotyczących biodostępności szeregu substancji aktywnych pochodzenia roślinnego. Dzięki danym tego typu można w zupełnie inny sposób spojrzeć na problem dawkowania leków roślinnych. Racjonalne podstawy może mieć także stosowanie ziół w szeroko pojętej profilaktyce chorób cywilizacyjnych.

Nowe dane dotyczące biodostępności leku roślinnego stają się przyczynkiem do lepszego zrozumienia mechanizmów jego działania a także ułatwiają próby przewidywania potencjalnych interakcji leków roślinnych z syntetycznymi. Wydaje się także, że ustawodawcy powinni w większym stopniu uwzględniać postępy w badaniach leku roślinnego przy wydawaniu wytycznych dotyczących roślinnych produktów leczniczych.

WSPÓŁCZESNA FITOTERAPIA –
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I INTERAKCJE

POZNAŃ, 7 LISTOPADA 2006

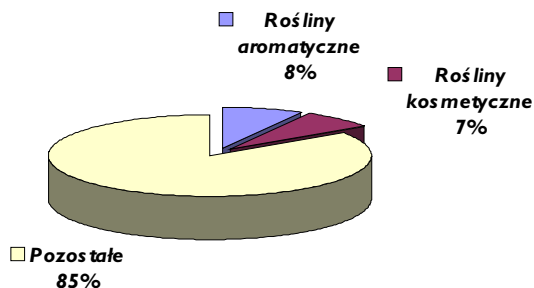
DONIESIENIA USTNE I POSTERY

NATURALNE, KRAJOWE ZASOBY SUROWCÓW ROŚLINNYCH O WŁAŚCIWOŚCIACH KOSMETYCZNYCH - MOŻLIWOŚCI ICH WYKORZYSTANIA W PRZEMYŚLE KOSMETYCZNYM I OBROCIE MIĘDZYNARODOWYM

JĘDRZEJKO K., WOSZCZYK W.

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Zielarstwa na Wydziale Farmaceutycznym i Oddziale Medycyny Laboratoryjnej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (siedziba w Sosnowcu)

Historia ewolucji człowieka związana jest bezpośrednio z jego instynktowną potrzebą przetrwania i co się z tym wiąże potrzebą przedłużenia życia. Dlatego istota ludzka starała się analizować i ostatecznie wykorzystywać otaczające go materiały pochodzenia naturalnego: zwierzęcego, mineralnego, ale przede wszystkim roślinnego jako najłatwiej dostępnego i przetwarzalnego. Z ich pomocą opanował otoczenie oraz mógł ewoluować do poziomu, który ostatecznie pozwala mu na ingerencję w rozwój, a nawet istnienie innych gatunków. Jednostka ludzka stając się coraz bardziej zaawansowana intelektualnie zaczęła wyrażać stan zdrowia oraz samopoczucie w wyglądzie zewnętrznym. Pozostało tak do dnia dzisiejszego, kiedy wygląd nie tylko stanowi o stanie ogólnym organizmu, ale również przekazuje informacje dotyczące pozycji społecznej oraz zamożności pojedynczej jednostki, ale również i grupy. Dlatego, też tak ważny w dzisiejszych czasach staje się wizerunek i rosnące zainteresowanie wszelkimi dziedzinami wiedzy zajmującymi się poprawianiem urody oraz ciągłe poszukiwania coraz to bardziej zaawansowanych środków. Jednak już nie tylko w celu przedłużania swojego życia, poprawiania jego jakości i sprawności życiowej, ale także opóźniania pojawienia się zewnętrznych oznak starzenia. Poszukiwania nowszych i bardziej zaawansowanych technologicznie terapii i metod kierują badaczy do powrotu do środków naturalnych. Dowodzą tego zmiany na rynku kosmetycznym: do 2015 roku przewidywany jest wzrost udziału preparatów naturalnych w stosunku do konwencjonalnych kosmetyków o średnio 10,9%. Daje to znaczne możliwości wykorzystania surowców roślinnych zarówno importowanych jak i rodzimych, które obecnie obejmują ok. 120 gatunków kosmetycznych oraz ok.130 o właściwościach aromaterapeutycznych. (Ryc.1).



Ryc. 1. Udział rodzimych roślin kosmetycznych i aromatycznych w całkowitej florze naczyniowej w Polsce.

Określenie rzeczywistych zasobów gatunkowych polskiej flory naczyniowej staje się, więc konieczne dla dalszego rozwoju rodzimego, a nawet europejskiego i światowego rynku kosmetyków naturalnych. Dlatego też zaproponowano ogólne zagadnienia dotyczące analizy tych zasobów pod względem tradycji i możliwości ich praktycznego wykorzystania w kosmetyce oraz dziedzinach związanych z pielęgnacją, a także upiększaniem urody z uwzględnieniem wzajemnych oddziaływań oraz właściwości poszczególnych surowców.

PIŚMIENNICTWO:

1. Jędrzejko K. Medicinal plants and herbal materials in use in Poland: a check list. Wykaz roślin i surowców leczniczych stosowanych w Polsce. Katowice: ŚAM, 2001.
2. Jędrzejko K (red. nauk.).Zarys wiedzy o roślinach leczniczych. Katowice: ŚAM 1997:369-396
3. Jędrzejko K, Kowalczyk B., Bacler B. Rośliny Kosmetyczne 1 wyd. Katowice „ŚAM 2006:208

WYBRANE PRZYKŁADY ZASTOSOWAŃ TECHNIK CHEMOMETRYCZNYCH W ANALIZIE FITOTERAPEUTYKÓW

WESOŁOWSKI M.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Stosowane w farmacji surowce pozyskiwane z roślin leczniczych są produktami o złożonym składzie chemicznym, uwarunkowanym zarówno czynnikami genetycznymi, jak i warunkami środowiskowymi, w których roślina wzrasta. Zmienność składu chemicznego roślinnych surowców leczniczych powoduje, że jednoznaczna ocena ich właściwości jest trudna do wykonania. To samo dotyczy otrzymywanych z nich preparatów farmaceutycznych. W związku z tym podjęto próby zastosowania zaawansowanych metod analizy matematycznej i statystycznej jako narzędzi stwarzających możliwość nowego podejścia do interpretacji wyników analiz chemicznych roślinnych surowców leczniczych.

W ostatnim dziesięcioleciu do powszechnego użytku wprowadzono tzw. chemometrię. Określa się ją często jako dział chemii analitycznej zajmujący się projektowaniem eksperymentów chemicznych, optymalizacją metod pomiarowych, opracowaniem wyników pomiarowych i uzyskaniem z nich maksimum użytecznej informacji przy zastosowaniu, m.in. matematyki, rachunku prawdopodobieństwa, statystyki matematycznej oraz teorii podejmowania decyzji i techniki komputerowej. Łącząc elementy informatyki i analizy chemicznej, współczesne techniki obliczeniowe okazały się nadzwyczaj użyteczne w pracy zawodowej farmaceutów, związanej z poszukiwaniem nowych związków chemicznych jako potencjalnych leków, badaniem klinicznym tych związków, optymalizacją postaci leku, oceną jego jakości, a także zmierzającej w kierunku poznania złożonych procesów, jakim podlegają substancje lecznicze w organizmie człowieka.

Dane literaturowe wskazują, iż najczęściej stosowane techniki chemometryczne to analiza głównych składowych (ang. principal component analysis, PCA), analiza skupień (ang. cluster analysis, CA) i sztuczne sieci neuronowe (ang. artificial neural networks, ANN's). Są one pomocne przy ocenie jednorodności danych analitycznych, klasyfikacji analizowanych próbek surowców roślinnych oraz w identyfikacji wewnętrznych zależności pomiędzy wynikami analiz chemicznych surowców leczniczych, a szeroko rozumianymi właściwościami tych produktów.

AZOT, FOSFOR, ŻELAZO I CYNK ORAZ ICH FORMY CHEMICZNE W ROŚLINACH LECZNICZYCH

KONIECZYŃSKI P., WESOŁOWSKI M.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Celem badań nad zawartością wybranych pierwiastków – azotu, fosforu, żelaza i cynku oraz ich form chemicznych ulegających ekstrakcji wodą i 2% roztworem kwasu octowego, było rozpoznanie poziomów tych pierwiastków i zależności pomiędzy nimi w roślinach leczniczych. Istotnym zagadnieniem jest także porównanie zawartości form ulegających ekstrakcji z normami zalecanego dziennego spożycia (Recommended Daily Intakes – RDI) oraz akceptowalnym dziennym pobraniem (Acceptable Daily Intakes – ADI). Materiał analizowany stanowiły liście brzozy, pokrzywy, dziurawca i krwawnika, zebrane ze stanu naturalnego z trzech niezależnych stanowisk w woj. pomorskim (Gdańsk-Brzeźno; Gdańsk-Oliwa – Dolina Radości; Piaski na Mierzei Wiślanej) oraz ze stanowiska w woj. warmińskomazurskim (Olsztyn Jaroty). Próbkę suszono na powietrzu w zacienionym miejscu, następnie mielono stosując młynek Knifetec Mill (Foss-Tecator, Dania), po czym mineralizowano metodą mokrą (celem przygotowania próbek do analizy azotu) oraz metodą mikrofalową (dla pozostałych pierwiastków). Formy chemiczne biopierwiastków ekstrahowano wodą redetylowaną o temp. 85°C i 2% roztworem kwasu octowego. Zawartość żelaza i cynku oznaczono techniką FAAS przy użyciu spektrometru Varian Plus 250 (Australia), a fosfor i azot oraz ich formy techniką spektrofotometrii UV/Vis. Zawartość analitów, rzędu kilkunastu-kilkudziesięciu mg/kg w przypadku żelaza i cynku, oraz kilku-kilkunastu mg/g suchej masy surowca dla azotu i fosforu, wskazuje na zróżnicowanie ich poziomu zarówno wśród próbek pochodzących z różnych stanowisk zbioru, jak i należącymi do różnych gatunków roślin. Wysoką zawartością analizowanych pierwiastków i ich form charakteryzowały się liście brzozy i pokrzywy. Wynika z tego, że surowce pozyskane ze stanu naturalnego z obu wspomnianych gatunków roślin leczniczych mogą stanowić cenne źródło biopierwiastków dla ludzi, często stosujących napary z roślinnych surowców leczniczych. W żadnym z analizowanych surowców roślinnych poziom azotu azotanowego(V) nie przekroczył wartości ADI, natomiast biodostępna forma fosforu stanowiła znikomy, rzędu kilku procent udział w RDI.

WAPŃ I MAGNEZ W NAPARACH SPORZĄDZONYCH Z ROŚLINNYCH SUROWCÓW LECZNICZYCH

WESOŁOWSKI M., ARCEUSZ A.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Celem badań było oznaczenie zawartości wapnia i magnezu w naparach sporządzonych z roślinnych surowców leczniczych oraz porównanie zawartości oznaczanych pierwiastków do dziennego zapotrzebowania organizmu ludzkiego na wapń i magnez.

Największe średnie ilości wapnia zawierał napar z liści podbiału (14,89 mg/g), natomiast najbardziej ubogi w wapń okazał się napar z korzenia lubczyka (0,27 mg/g). W większości sporządzonych naparów średnia zawartość analizowanego pierwiastka nie przekraczała 10 mg/g.

Dzienne zapotrzebowanie organizmu człowieka na wapń wynosi około 800 mg. Analizując średnie zawartości wapnia w 250 ml naparu (objętość szklanki), najmniej tego pierwiastka zawierał napar z korzenia kozłka (12,33 mg/250 ml). Bardzo dużo wapnia zawierały natomiast napary z liści prawoślazu i ziela pokrzywy (średnio 640,42 i 548,66 mg/250 ml). Uwzględniając najmniejszą i największą średnią zawartość wapnia w naparach, szklanka naparu dostarcza od 0,65 do 80 % dziennego zapotrzebowania na ten makroelement.

Średnia zawartość magnezu w naparach w większości przypadków była mniejsza niż 3 mg/g. Najbardziej ubogie w oznaczany pierwiastek są napary z liści rozmarynu i ziela połonicznika (0,11 i 0,47 mg/g). Po przeliczeniu średniej zawartości magnezu w 250 ml naparu, najmniejsze ilości tego makroelementu zawierały napary z liści melisy (0,56 mg/250 ml), liści mięty pieprzowej (0,67 mg/250 ml) oraz liści prawoślazu (0,54 mg/250 ml). Niezwykle zaś bogate w magnez okazały się napary z kwiatu lawendy (220 mg/250 ml) i owocni fasoli (224,17 mg/250 ml). Uwzględniając dzienne zapotrzebowanie organizmu człowieka na magnez (280-350 mg dla dorosłego człowieka), można stwierdzić, iż pijąc dziennie szklankę naparu dostarczamy tym sposobem nawet ponad 90 % dziennego zapotrzebowania organizmu na magnez.

Z przeprowadzonych badań wynika, iż napary sporządzone wg receptury zamieszczonej na opakowaniu mogą być traktowane jako dodatkowe źródło oznaczanych makroelementów niezbędnych dla organizmu człowieka.

BOR W ZIOŁACH, LIŚCIACH I KWIATACH ROŚLIN LECZNICZYCH

WESOŁOWSKI M., ARCEUSZ A.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Celem badań było określenie całkowitej zawartości boru w 51 roślinnych surowcach leczniczych – ziołach, liściach i kwiatach. Po homogenizacji próbek, surowce poddano mineralizacji mikrofalowej (Uniclever BM-1z, Plazmotronika, Wrocław), stosując stężony kwas azotowy i perhydrol jako mieszaninę mineralizacyjną oraz odpowiedni program mineralizacji. W otrzymanych mineralizatych bor oznaczono spektrofotometrycznie z użyciem Azometyny H.

Przeprowadzone badania wykazały, iż średnia zawartość boru w ziołach i kwiatach kształtuje się na podobnym poziomie, tj. w zakresie od ponad 20 do około 40 mg/kg s.m. surowca. Górną granicę stężeń przekroczyły jedynie wśród kwiatów – kwiat ślazu i wiaźówki, gdzie średnia zawartość oznaczanego pierwiastka wyniosła odpowiednio 44,63 i 42,58 mg/kg s.m. surowca, natomiast wśród ziół – ziele pokrzywy, tymianku, rdestu ptasiego i połonicznika (odpowiednio 49,21; 45,57; 46,12 i 42,62 mg/kg s.m.). Najmniejszą średnią zawartość boru oznaczono wśród kwiatów – w kwiecie dziewanny (22,37 mg/kg s.m.), natomiast wśród ziół – w ziele świetlika i dziurawca, odpowiednio 23,68 i 23,46 mg/kg s.m. W liściach średnia zawartość oznaczanego pierwiastka wynosi 40,60 mg/kg s.m. surowca. Najbardziej bogate w bor okazały się liście rozmarynu (67,01 mg/kg s.m.) oraz szałwii (52,52 mg/kg s.m.), natomiast liście babki lancetowatej zawierały najmniejszą średnią zawartość oznaczanego pierwiastka (25,70 mg/kg s.m.).

Rozpatrując średnią zawartość boru w poszczególnych grupach surowców można stwierdzić, iż największe ilości tego pierwiastka zawierają liście, następnie kwiaty i zioła. W obrębie tego samego gatunku roślin średnia ta w większości przypadków kształtowała się na podobnym poziomie. Do wyjątków należy jedynie ziele rdestu ptasiego, gdzie w jednym z analizowanych surowców średnia zawartość boru wyniosła 26,50 mg/kg s.m., natomiast w innym surowcu należącym do tego samego gatunku 46,12 mg/kg s.m. surowca.

OSZACOWANIE SKAŻENIA RTĘCIĄ PODZIEMNYCH CZĘŚCI ROŚLIN LECZNICZYCH

RADECKA I., WESOŁOWSKI M.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Głównym źródłem rtęci dla człowieka jest powietrze atmosferyczne, żywność, woda pitna i stomatologiczne wypełnienia amalgamatowe. Ze względu na coraz szersze zastosowanie ziołolecznictwa jako terapii wspomagającej w leczeniu różnych dolegliwości, ważne jest kontrolowanie składu pierwiastkowego roślinnych surowców leczniczych, szczególnie w obliczu postępującej degradacji środowiska, na skutek, której w roślinach mogą kumulować się pierwiastki toksyczne.

Rośliny wyższe charakteryzują się różną tolerancją na podwyższoną zawartość rtęci w środowisku. Niektóre mogą pobierać znaczne ilości rtęci, jeżeli odkładają ją w tkankach biologicznie nieaktywnych (np. kora, części zdrewniałe). Oznaczenie składu chemicznego produktów pochodzenia roślinnego ma na celu ograniczenie ryzyka intoksykacji.

Zawartość rtęci w poszczególnych częściach rośliny jest różna, dlatego celem pracy jest określenie zawartości rtęci w podziemnych częściach roślin leczniczych oraz oszacowanie zanieczyszczenia rtęcią analizowanych surowców roślinnych pozyskiwanych z ziół rosnących w różnych regionach Polski.

Wyniki wskazują, że w analizowanych surowcach leczniczych zawartość rtęci kształtuje się w granicach od 8,56 do 67,95 ng/g suchej masy surowca.

Stężenie rtęci w kłączach było często ponad dwukrotnie niższe od dopuszczalnego, określonego w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, co wskazuje na ich pochodzenie z ekologicznie czystych obszarów Polski. Kilka próbek spośród kłączy nieznacznie przekroczyło dopuszczalne wartości, co sugeruje konieczność ciągłego monitorowania ilości tego pierwiastka w roślinnych surowcach leczniczych. Wśród korzeni jedynie próbki kozłka zawierały rtęć w ilości przekraczającej normę.

ZAWARTOŚĆ FOSFORU CAŁKOWITEGO I FOSFORANOWEGO ORAZ WYBRANYCH PIERWIASTKÓW METALICZNYCH W ROŚLINACH LECZNICZYCH

KONIECZYŃSKI P., WESOŁOWSKI M.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Celem badań było określenie zależności między frakcją fosforu nieorganicznego ulegającego ekstrakcji roztworem kwasu octowego, a całkowitą ilością fosforu w liściach roślin leczniczych. Ponadto dążono do poznania relacji pomiędzy fosforem całkowitym i nieorganicznym a niezbędnymi pierwiastkami metalicznymi, takimi jak wapń, magnez, sód, potas, żelazo, mangan i miedź zawartymi w badanych próbkach liści. Materiał analizowany stanowiło 27 próbek liści roślin leczniczych, pochodzących z Herbapolu. Próbki liści mineralizowano metodą mikrofalową przy użyciu zestawu do mineralizacji Uniclever BM-1z (Plazmotronika, Wrocław). Następnie oznaczono w nich fosfor całkowity i nieorganiczny spektrofotometrycznie opierając się na reakcji tworzenia błękitu fosforomolibdenowego (spektrofotometr Metertek SP 870, Korea Płd.), a zawartość pierwiastków metalicznych metodą płomieniowej absorpcji atomowej (spektrometr 250 Plus AAS (Varian, Australia). Oceny precyzji i dokładności użytych metod dokonano w oparciu o analizę certyfikowanych materiałów odniesienia – Oriental Tobacco Leaves (IC-CTA-OTL-1) dla fosforu oraz Mixed Polish Herbs (INCT-MPH-2) i Virginia Tobacco Leaves (IC-CTA-VTL-2) w przypadku pierwiastków metalicznych. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że ekstrakcja z użyciem 2% roztworu kwasu octowego pozwala na wyodrębnienie rozpuszczalnej frakcji fosforu nieorganicznego z liści roślin leczniczych, która stanowi od 30 do 80% całkowitej zawartości tego pierwiastka w liściach. Na podstawie analizy korelacji udowodniono występowanie istotnej statystycznie zależności pomiędzy zawartością fosforu nieorganicznego i całkowitego oraz pomiędzy parami metali: Ca-Mg, Cu-Mg, Cu-K i Zn-K. Nie stwierdzono natomiast istotnej korelacji między zawartością fosforu i metalami. Z kolei analiza głównych składowych (PCA) pozwoliła na klasyfikację badanych próbek liści roślin leczniczych pod kątem ich zróżnicowanego składu pierwiastkowego.

PRODUKTY IMMUNOMODULUJĄCE Z *ECHINACEA*. POLIFENOLOKWASY I ALKAMIDY - STANDARYZACJA TECHNIKĄ RP-HPLC-DAD

MIELCAREK S., MŚCISZ A., OTTA H., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Roślinne produkty lecznicze i suplementy diety zawierające w składzie recepturowym ekstrakty otrzymane z *Echinacea* sp. są obecnie jednymi z najczęściej stosowanych w profilaktyce i terapii schorzeń górnych dróg oddechowych.

Jeżówka purpurowa znana jest przede wszystkim ze swoich korzystnych oddziaływań na układ immunologiczny. Immunosupresję powodować mogą czynniki chorobotwórcze, alergeny, niewłaściwe odżywianie się, długotrwałe stosowanie leków syntetycznych, toksyny oraz stres. Stosowanie produktów z wyciągiem z jeżówki wzmacnia system immunologiczny i przywraca jego równowagę.

Nowa metodyka standaryzacji wyciągów oraz produktów zawierających jeżówkę wykorzystująca technikę instrumentalną RP-HPLC-DAD pozwala na szybką analizę jakości stosowanych surowców i produktów końcowych pod względem oceny zawartości polifenolokwasów i alkamidów. Opracowaną metodykę zastosowano w ocenie jakości 16 komercyjnych produktów w tym produktów leczniczych, homeopatycznych i suplementów diety. Polifenolokwasy ekstrahowano 70% etanolem w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze 20-25°C. Z kolei alkamidy ekstrahowano acetonitrylem. Skład frakcji polifenolokwasów i alkamidów analizowano na aparacie HPLC Agilent 1100 z detekcją DAD na kolumnie Lichrospher 100 RP 18 endcapped w 30 min. gradiencie. Tożsamość polifenolokwasów oraz alkamidów potwierdzono poprzez porównanie z substancją referencyjną. Analizę ilościową przeprowadzono metodą wzorca zewnętrznego. Przebadano różne warunki ekstrakcji oraz trwałość uzyskanych ekstraktów. Współczynnik zmienności wyznaczony w analizie precyzji metody wynosił średnio mniej niż 1%. Z kolei odzyski metody kształtowały się średnio w przedziale 98-102%. Krzywe regresji uzyskane dla poszczególnych substancji wzorcowych polifenolokwasów jak i izobutyloamidu kwasu heksadienowego charakteryzowały się wysokim współczynnikiem korelacji $R^2 > 0,9999$. Opracowana i w pełni zwalidowana metoda analityczna może służyć jako cenne narzędzie w zapewnieniu i kontroli jakości (QA/QC) produktów z jeżówką.

PIŚMIENNICTWO

1. Barret B. Medicinal properties of Echinacea: A critical review. *Phytomedicine* 2003;10:66-86
2. Pharm MJ, Benefit risk assessment of the squeezed sap of the purple cornflower (*Echinacea purpurea*) for long-term oral immunostimulation. *Phytomedicine* 1996;3:95-102
3. Stoley BD, Urichuk LJ, Tywin C, Coutts RT, Pang PK, Shan JJ, Comparison of chemical components and antioxidant capacity of different Echinacea sp. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001;53:849-857
4. Bauer R, Remiger P, TLC and HPLC analysis of alkaloids in Echinacea drugs. *Planta Medica* 1989;55:367-370

KSZTAŁTOWANIE SIĘ ZAWARTOŚCI KWERCETYNY W NAPARACH RÓŻNYCH RODZAJÓW HERBAT W ZALEŻNOŚCI OD CZASU PARZENIA

KŁÓDKA D., BOŃKOWSKI M., TELESIŃSKI A.

Katedra Biochemii, Akademia Rolnicza, Szczecin

Postępująca chemizacja życia codziennego, w dużym stopniu naraża organizmy żywe na działanie coraz większej liczby związków chemicznych o działaniu silnie mutagennym i kancerogennym. Dlatego też ważnym elementem w profilaktyce wielu chorób nowotworowych stały się poszukiwania naturalnych czynników antymutagennych i antykancerogennych. Do czynników takich zalicza się dość szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym związki polifenolowe, a wśród nich kwercetynę, która jak donoszą liczne badania, wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe. Kwercetyna występująca w kwiatach, liściach i łodygach wielu roślin takich jak herbata, gryka, cebula, posiada zdolność neutralizacji wolnych rodników, a tym samym hamuje oksydacyjne uszkodzenia DNA. Ponadto wykazano, że stanowi ona potencjalny inhibitor enzymu LDLS odpowiedzialnego za tworzenie cholesterolu, a także posiada silne działanie przeciwzapalne poprzez spowolnienie wydzielanie histaminy. Kwercetyna, podobnie jak inne flawonoidy, została uznana przez farmaceutów za substancję chemiczną o niskiej toksyczności i niewykazującą niekorzystnych skutków działania na organizmy żywe. W związku z tym dużym zaskoczeniem były wyniki badań stwierdzające, że kwercetyna posiada zdolności mutagenne w stosunku do określonych szczepów bakteryjnych *Salmonella typhimuricum*. Badania zarówno *in vivo* jak i *in vitro* na organizmy żywe wykazały różnego rodzaju uszkodzenia w materiale genetycznym komórki (mutacje punktowe, aberracje chromosomowe i pęknięcia nici DNA) spowodowane przez kwercetynę. Również badania przeprowadzone nad wpływem kwercetyny na wybrane elementy homeostazy redoks komórek nowotworowych raka płuc, potwierdziły przypuszczenia, że wykazuje ona nie tylko działanie antyoksydacyjne, ale również i prooksydacyjne, objawiające się stymulacją komórek do produkcji reaktywnych form tlenu oraz cytotoksycznym wpływem na proliferację komórek niedrobnokomórkowego raka płuc A549.

W przeprowadzonych badaniach określano wpływ czasu parzenia na stopień ekstrakcji kwercetyny z różnych rodzajów herbat dostępnych na polskim rynku: czarnych, czerwonych, zielonych i herbaty białej. Herbaty zaparzano 1 minutę,

3 minuty i 6 minut. Zawartość kwercetyny oznaczano za pomocą zestawu HPLC. Zawartość kwercetyny w naparach herbat zwiększała się wraz z czasem parzenia. Najwyższą jej zawartość posiadały napary sporządzone z herbaty białej (1 min- $11,61 \mu\text{g cm}^{-3}$; 6 min- $12,82 \mu\text{g cm}^{-3}$ a najniższą herbaty czarnej (1 min- $6,58 \mu\text{g cm}^{-3}$; 7,34 $\mu\text{g cm}^{-3}$).

METODA OZNACZANIA ZAWARTOŚCI MELATONINY TECHNIKĄ ULTRASPRAWNEJ CHROMATOGRAFII CIECZOWEJ (UPLC)

PRZYBYŁAK J. K., MIELCAREK S., MŚCISZ A., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Melatonina - 5-metoksy-N-acetylotryptamina - hormon należący do tryptamin, jest pochodną tryptofanu. Występuje naturalnie w organizmie człowieka, u zwierząt, syntetyzowana jest również przez rozmaite rośliny. W organizmie ludzkim produkowana jest w śródmózgowiu przez komórki szyszynki, oraz w mniejszych ilościach przez siatkówkę oka oraz układ pokarmowy. Substancja ta normuje sen i bierze udział w regulacji zegara biologicznego. Ponadto wykazuje właściwości antyoksydacyjne i immunomodulujące. Obecnie w Polsce sprzedawana jest jako produkt leczniczy stosowany wspomagająco w zaburzeniach snu.

Opracowana przez zespół badawczy Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich metoda wykorzystuje nowoczesną technologię ultrasprawną chromatografię cieczową UPLC pozwalającą na analizę zawartości melatoniny w ciągu niespełna 5 min. Tożsamość jak i zawartość melatoniny analizowano na aparacie Acquity UPLC firmy Waters z detektorem TUV na kolumnie Waters Acquity UPLC™ BEH - C18 1,7 μm (2,1 mm \times 50,0 mm), w temperaturze 40 °C przy zastosowaniu elucji izokratycznej $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}$ z detekcją przy długości fali $\lambda = 223$ nm. Czas retencji w opisanych warunkach dla piku melatoniny wynosi ok. 3,6 min. System chromatograficzny charakteryzuje się prawidłowymi parametrami w zakresie powtarzalności czasu retencji jak i powierzchni piku. Symetria piku odpowiada wymaganiom Farmakopei Europejskiej. Optymalizacja warunków ekstrakcji melatoniny obejmowała określenie wpływu na jej wydajność: rodzaju użytego rozpuszczalnika, temperatury oraz zastosowania łąźni ultradźwiękowej. Opracowana procedura oznaczania zawartości melatoniny metodą UPLC-TUV charakteryzuje się dobrą precyzją, dokładnością, liniowością jak i selektywnością. Metoda ta może być zastosowana w standardowych analizach seryjnych kontroli jakości produktów leczniczych zawierających w składzie recepturowym melatoninę.

PIŚMIENNICTWO

1. Barrenetxe J, Delagrangé P, Martínez J. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem* 2004;60 (1):61-72.
2. Zhdanova I, Wurtman R, Regan M, Taylor J, Shi J, Leclair O. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* . 2001;86(10):4727-30.
3. Carrillo-Vico A, Guerrero J, Lardone P, Reiter R. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27 (2): 189-200.
4. Caniato R, Filippini R, Piovan A, Puricelli L, Borsarini A, Cappelletti E. Melatonin in plants. *Adv Exp Med Biol* 2003;527: 593-7

ZAWARTOŚĆ ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE CZYNNYCH W HODOWLACH KALUSA I W HODOWLACH ZAWIESINOWYCH *RHODIOLA KIRILOWII* (REGEL.) MAXIM.

KRAJEWSKA-PATAN A.¹, FURMANOWA M.², DREGER M.¹, ŁOWICKA A.¹,
GÓRSKA-PAUKSZTA M.¹, MŚCISZ A.¹, MIELCAREK S.¹, PRZYBYLAK JK.¹, BUCHWALD W.¹,
MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹Institut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Akademia Medyczna, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Warszawa

Rhodiola Kirilowii (Regl.) Maxim. (rodzina Crassulaceae) występuje w Północnej Azji i Chinach. Dotychczas zidentyfikowano i wyizolowano z korzeni *R. Kirilowii* szereg związków biologicznie czynnych, niektóre z nich to: salidrozyd, tyrozol, daukosterol, glikozyd cyjanowy – lotaustralina oraz beta-sitosterol. *R. Kirilowii* podobnie jak *Rhodiola rosea* L. uważana jest za roślinę zwiększającą zdolności adaptacyjne zwierząt i ludzi do zmiennych warunków środowiska.

Prace nad hodowlą tkankową kalusa w warunkach *in vitro* prowadzono nad następującymi liniami kalusa *R. Kirilowii*: linia H: kalus z hypokotyli siewki, linia K: kalus z korzenia siewki – obie linie na pożywce wg Murashige-Skoog'a z dodatkiem 2,4-D. Kalus hodowany był w temperaturze 23 - 24°C w ciemności. Hodowle tkanki zawiesinowej prowadzono w kolbkach Erlenmayer'a o pojemności 250 ml, zawierających 70 ml pożywki wg Murashige-Skoog'a z dodatkiem 2,4-D, na wstrząsarce o ruchu obrotowym (120 obr./min) w ciemności w temp. 24°C. Do badań fitochemicznych zastosowano metody TLC, HPLC i metodę spektrofotometryczną. Próby do TLC i HPLC ekstrahowano 70% metanolem w temperaturze 60 – 70°C. Analizy HPLC wykonano na aparacie Agilent 1100 HPLC System wyposażonym w detektor z matrycą UV. Rozdziału dokonano na kolumnie Lichrospher 100 RP18 (250x4 mm, 5µm) firmy Merck. Substancje zidentyfikowano na podstawie porównania z odpowiednim wzorcem (widmo UV) oraz na podstawie czasu retencji. Analizy spektrofotometryczne tanin (w przeliczeniu na pirogalol) wykonano wg Farmakopei Europejskiej na spektrofotometrze UV Cintra 20 GBC 9.

Tkanki kalusowe wyhodowane z różnych eksplantantów oraz rosące w różnych warunkach, w tym w zawiesinie, poddane ocenie fitochemicznej, wykazały znaczne zróżnicowanie w zawartość poszczególnych związków czynnych, zwłaszcza sali-

drozydu (od 0,96 do 3,29 mg/100g) i kwasu chlorogenowego (od 1,90 do 28,47 mg/100g). Dowodzi to dużego wpływu pochodzenia eksplantantu, stosowanej pożywki i warunków oświetleniowych hodowli na wytwarzanie związków w kulturach *in vitro* *R. Kirilowii*. Najwyższa zawartość badanych związków chemicznych (salidrozydu, tyrozolu, galusanu epigalokatechiny, fenolokwasów, garbników i związków grupy rozawin) była w kalusie linii K, najmniejsza w hodowli zawieszinowej.

Wnioski

1. W korzeniach oraz w tkankach kalusowych *R. Kirilowii* syntetyzowane są: salidrozyd, p-tyrozol, galusan epigalokatechiny, kwas galusowy, kwas chlorogenowy, kwas kawowy, rozaryna, rozawina, rozyna i garbniki.
2. Zawartość związków biologicznie czynnych w hodowlach *in vitro* *R. Kirilowii* jest niższa niż w korzeniach rośliny gruntowej.
3. Warunki hodowli oraz pochodzenie eksplantantu pierwotnego mają duży wpływ na zawartość związków czynnych w tkankach.

Podsumowanie wyników

Ze względu na fakt, że w warunkach *in vitro* syntetyzowane są wszystkie związki chemiczne znalezione w roślinach gruntowych *R. Kirilowii* – niezorganizowane tkanki kalusowe mogą być dobrym materiałem wyjściowym do badań nad działaniem biologicznym wyciągów z *R. Kirilowii*.

PIŚMIENNICTWO

1. Cui S, Hu X, Chen X, Hu Z. Determination of p-tyrosol and salidroside in three samples of *Rhodiola crenulata* and one of *Rhodiola kirilowii* by capillary zone electrophoresis. *Analytical & Bioanalytical Chemistry* 2003;377(2):370-4
2. Mielcarek S, Mścisz A, Buchwald W, Krajewska-Patan A, Furmanowa M, Skopińska-Różewska E, Łuczowska T, Mrozikiewicz P.M. Badania fitochemiczne wyciągów z korzeni *Rhodiola* sp. *Herba Pol.* 2005;51(Supp.1):159-160
3. Mścisz A, Mielcarek S, Buchwald W, Krajewska-Patan A, Furmanowa M, Skopińska-Różewska E, Łuczowska T, Mrozikiewicz P.M. Phytochemical study of *Rhodiola rosea*, *Rhodiola quadrifida* and *Rhodiola Kirilowii* extracts. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97(Supp.1):41
4. Murashige T, Skoog F. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco cultures. *Physiol Plant* 1962;15:473
5. Pietrosiuk A, Zych M, Kozłowski J, Furmanowa M. Preliminary report on phytochemistry of medicinal plant *Rhodiola Kirilowii* (Regel.) Maxim. *Herba Pol.* 2002;48(3):136-45
6. Peng JN, Ma CY, Ge YC. Chemical constituents of *Rhodiola Kirilowii* (Regel) Maxim. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 1994;19(11):676-7,702

Badania realizowano w ramach projektu badawczego KBN nr PBZ-KBN-092/P05/2003.

BADANIA BIOLOGICZNE ZIELA *CENTELLA ASIATICA* UPRAWIANEJ W POLSCE

KĘDZIA B.¹, HOŁDERNA-KĘDZIA E.¹, WÓJCIK J.¹, MŚCISZ A.¹, BUCHWALD W.¹,
FURMANOWA M.², MROZIKIEWICZ P. M.¹

¹Institut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej,
Warszawa

Celem badań była ocena działania przeciwutleniającego, przeciwmutagennego i przeciwdrobnoustrojowego wyciągów z zieleń *Centella asiatica* pochodzącego z upraw krajowych.

Badania, wykonane z użyciem wyciągów z tej rośliny na przestrzeni ostatnich lat wskazują, że odznacza się ona działaniem przeciwnowotworowym, immunoregulującym, przeciwutleniającym i przeciwdrobnoustrojowym [1-3].

Przeprowadzone badania świadczą, że wyciągi otrzymane z zieleń *Centella asiatica*, rośliny uprawianej w warunkach krajowych, odznaczają się działaniem przeciwutleniającym, nie wykazują działania przeciwmutagennego oraz charakteryzują się wyraźnym działaniem przeciwdrobnoustrojowym.

Wodny wyciąg z zieleń *Centella asiatica* hamował rozwój 21 szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, wyizolowanych z ran o różnej etiologii od pacjentów przebywających na oddziale szpitalnym, w granicach stężeń 10-40 mg/ml. Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że preparaty lecznicze miejscowe, w postaci maści lub żelu, zawierające w swoim składzie 5% badanego wyciągu z zieleń *Centella asiatica*, mogą znaleźć zastosowanie praktyczne do leczenia zakażonych ran u pacjentów znajdujących się na oddziałach szpitalnych, podobnie jak ma to miejsce w krajach zachodnich [1].

PIŚMIENNICTWO

1. Berage L. *Centella asiatica*: a review. Aust J Med Herbalism 2004; 16(1):15-27.
2. Zainol MK i wsp. Antioxidative activity and total phenolic compounds of leaf, root and petiole of four accessions of *Centella asiatica* (L.) Urban. Food Chemistry 2003; 81:575-581.
3. Loiseau A i wsp. Evidencing the anti-microbial properties of *Centella asiatica*. Euro Cosmetics 2002; 4:20-22

Praca była dofinansowana przez Komitet Badań Naukowych – projekt badawczy nr PBZ-KBN-092/P05/2003

BADANIA WYBRANYCH ASPEKTÓW AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ WYCIĄGÓW Z TKANEK KALUSOWYCH *RHODIOLA* SP.

KRAJEWSKA-PATAN A.¹, FURMANOWA M.², MIKOŁAJCZAK P. Ł.^{1,3}, KĘDZIA B.¹,
MŚCISZ A.¹, ŁOWICKA A.¹, DREGER M.¹, GÓRSKA-PAUKSZTA M.¹, BUCHWALD W.¹,
MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹Institut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Akademia Medyczna, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Warszawa

³Akademia Medyczna im K. Marcinkowskiego, Katedra i Zakład Farmakologii, Poznań

Różeniec górski (*Rhodiola rosea* L.) i różeniec Kiryłowa (*Rhodiola Kirilowii* (Regel.) Maxim.) (rodzina Crassulaceae) to gatunki pochodzenia azjatyckiego. *Rhodiola rosea* L. rośnie również w Europie północnej i w górach Europy Środkowej. Związki czynne zidentyfikowane w obu różeniach to: salidrozyd i jego aglikon p-tyrozol, monoterpény, flawonoidy, kwasy fenolowe, glikozyd cyjanowy – lotaustralina. Różeniec górski ponadto zawiera charakterystyczne dla swojego gatunku fenylopropanoidy (związki grupy rozawin). *R. Kirilowii* podobnie jak *R. rosea* uważana jest za roślinę zwiększającą zdolności adaptacyjne zwierząt i ludzi do zmiennych warunków środowiska. Celem prowadzonych prac było zbadanie aktywności przeciwstresowej, toksyczności ostrej i zbadanie mutagenności wyciągów z obu gatunków różeniów.

Przedmiotem badań były ekstrakty z korzenia rośliny uprawianej w gruncie w IRiPZ i z kalusa otrzymanego z siewki różenia górskiego i różenia Kiryłowa.

I. Badanie działania przeciwstresowego

Badania przeprowadzono na szczurach samcach szczepu Wistar. Wyciągi podawano dożołądkowo na 30 min. przed doświadczeniem w dawce 500 mg/kg. Uszkodzenia błony śluzowej żołądka indukowanego ostrym stresem wykonywano wg Grassi (Garssi et al. 1991). Makroskopowa ocena uszkodzenia błony śluzowej żołądka została wyrażona w postaci wskaźnika uszkodzenia WU.

II. Badanie toksyczności ostrej

Określenie toksyczności ostrej (LD₅₀) przeprowadzono metodą Litchfielda i Wilcozona w modyfikacji Rotha oraz metody wg wytycznych OECD do badań

substancji chemicznych. Badanie toksyczności podostrej przeprowadzono dla zwierząt karmionych badanym wyciągiem przez okres 6 tygodni. Następnie badano krew i narządy wewnętrzne zwierząt.

III. Badanie działania mutagennego i antymutagennego

Do badania działania mutagennego i antymutagennego wyciągów zastosowano test mutacji powrotnych u *Salmonella typhimurium* (test Ames). Badania przeprowadzono przy użyciu histydyno-zależnego szczepu TA 1535 (ATCC 29629).

Wyniki

1. Toksyczność ostra (LD_{50}) suchego wyciągu z korzenia *R. rosea* wynosi 5g/kg m.c. szczurów, a zatem wyciąg ten jest słabo toksyczny dla człowieka.
2. Po podaniu wyciągów z korzenia i kalusa *R. Kirilowii* w dawce 2g/kg m.c. myszy nie zaobserwowano działania toksycznego.
3. Badania toksyczności podostrej (6-tygodniowej) wyciągu z korzeni *R. rosea* podawanego świadczą o braku szkodliwego oddziaływania badanego wyciągu na zwierzęta doświadczalne.
4. Ekstrakty z *R. Kirilowii* i z *R. rosea* z korzenia i z kalusa po jednorazowym podaniu chroniły błonę śluzową żołądka szczurów przed jej uszkodzeniami wywołanymi stresem, przy czym efekt po podaniu wyciągów z kalusa był silniejszy.
5. Wyniki badań wyciągów z korzeni i kalusa *R. rosea* i *R. Kirilowii* wskazują, że żaden z badanych wyciągów nie wykazywał działania przeciwmutagennego.
6. Wyniki badań wyciągów z korzeni i kalusa *R. rosea* i *R. Kirilowii* wskazują, że żaden z badanych wyciągów nie wykazywał działania mutagennego.

Wykazana aktywność wyciągów, stwierdzenie braku właściwości mutagennych i bardzo niska toksyczność wyciągów potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania surowca *R. rosea* jako suplementu diety, a w przypadku *R. Kirilowii* wskazują na możliwość wykorzystania tego surowca jako środka uzupełniającego dietę.

PIŚMIENNICTWO

1. Grassi A., Ippen J., Bruno M., Thomas G. (1991) BAY P 1455, a thiazolylaminobenzimidazole derivative with gastroprotective properties in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 195, 251-59.

Projekt badawczy finansowany ze środków KBN 2 P05F 032 28 i PBZ-KBN-092/P05/2003.

WPLYW ZWIĄZKÓW FENOLOWYCH NA RECEPTORY GABA I INTERAKCJE Z POCHODNYMI BENZODIAZEPINY

BALCEREK M., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji Collegium Medicum UMK, Bydgoszcz

Słowa kluczowe: związki fenolowe, flawonoidy, receptor GABA_A, diazepam

Związki fenolowe są szeroko reprezentowaną w świecie roślinnym grupą wtórnych metabolitów, obecne są również w surowcach, wykorzystywanych w lecznictwie. Do związków fenolowych należą m.in. flawonoidy, związki o charakterze barwników i zróżnicowanej budowie chemicznej, wykazujące wielokierunkową aktywność biologiczną. Flawonoidy, podobnie jak inne polifenole, posiadają właściwości antyoksydacyjne, ochronne na naczynia krwionośne, a także spazmolytyczne i przeciwzapalne. Niektóre związki o charakterze flawonoidów działają ochronnie na miąższ wątroby, estrogenie, przeciwdrobnoustrojowo.

Związki fenolowe obecne w surowcach, wykorzystywanych w lecznictwie, jak również występujące w owocach, warzywach i naparach z herbaty, szczególnie zielonej, wykazują również wpływ na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy. Działanie to wynikać może z powinowactwa związków do receptorów benzodiazepinowych GABA_A i aktywowania tych receptorów. Campbell i wsp. (2004) opisali modulujący wpływ apigeniny (5,7,4'-tri-hydroksy flawonu), występującej m.in. w koszyczkach rumianku oraz galusanu (-)epigalokatechiny (EGCG), obecnego m.in. w herbacie, na aktywowane GABA, rekombinowane receptory $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ LGABA_A, traktowane diazepamem. Reakcja obserwowana przy niskich stężeniach, tych związków, wskazywała na synergizm działania związków fenolowych i diazepamu.

Kavvadias i wsp. (2004) opisali dla hispiduliny: 4',5,7-tri-hydroksy-6-metoksy flawonu, obecnej m.in. w liściach szalwii (*Salvia officinalis*), pozytywną modulację rekombinowanego receptora GABA_A.

Hesperydyna, główny flawanon owocni pomarańczy (*Citrus sinensis*) i grejpfruta (*Citrus paradisi*), została również wyizolowana z gatunków z rodzaju *Valeriana* m. in. z korzeni *Valeriana officinalis*, znanych ze swych uspokajających właściwości. 2 S(-) hesperydynie w korzeniach kozłka towarzyszy inny związek flawonoidowy:

6- metyloapigenina, a oba, wykazują aktywność sedatywną. Mechanizm działania hesperydyny na OUN nie jest dokładnie poznany, a Fernandez i wsp. (2005) odrzucili jej bezpośredni wpływ na poziom diazepamem i/lub możliwość oddziaływania z miejscem wiązania benzodiazepin. Szczegółowa analiza izobolograficzna wykazała jednak, że hesperydyna działa synergicznie z diazepamem. Pomimo, że wykorzystana do tych doświadczeń hesperydyna była częściowo mieszaniną racemiczną, jej aktywność sedatywna była i tak wyższa niż samego diazepamem.

Przytoczone wyniki sugerują, że dzięki równoczesnym podawaniu niektórych związków fenolowych, bądź surowców je zawierających z lekiem syntetycznym, w tym przypadku diazepamem, możliwe jest obniżenie dawki leku syntetycznego. Możliwe to jest dzięki zachodzącym interakcjom synergistycznym, na które zwraca się coraz częściej uwagę w światowym piśmiennictwie.

PIŚMIENICTWO

Piśmiennictwo dostępne u autorów.

BADANIA DZIAŁANIA ANTYDEPRESYJNEGO ŻELATYNIZOWANEGO KORZENIA *LEPIDIDIUM PERUVIANUM* CHACON (MACA)

ŁOWICKA A.¹, MIKOŁAJCZAK P. Ł.^{1,2}, MŚCISZ A.¹, OKULICZ-KOZARYN I.², ŁOWICKI¹ Z., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.², MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Katedra i Zakład Farmakologii AM w Poznaniu im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Lepidium peruvianum Chacon (maca) jest rośliną używaną od stuleci jako środek spożywczy w Peru, a obecnie zdobywa coraz większe uznanie również w Europie. Przypisuje się jej właściwości lecznicze o bardzo szerokim spektrum działania biologicznego, choć nie są one jeszcze dobrze udokumentowane. Rdzenni mieszkańcy obecnego Peru stosowali *Lepidium peruvianum* jako warzywo, a także roślinę pomocną w leczeniu różnych schorzeń, traktując ją jako swoiste panaceum. Uważa się, że podawanie korzenia *Lepidium peruvianum* może być przydatne w leczeniu niepłodności męskiej jak również w leczeniu i łagodzeniu symptomów okołomenopauzalnych, a szczególnie w przypadku lęku i depresji.

Przeprowadzone badania eksperymentalne miały na celu potwierdzenie działania antydepresyjnego i anksjolitycznego *Lepidium peruvianum*. Doświadczenia zostały wykonane na dwóch grupach samic szczurów rasy Wistar poddanych owariektomii oraz laparotomii. Zwierzętom w obydwóch grupach podawano żelatynizowany korzeń *Lepidium peruvianum* (maca żelatynizowana) przez 28 dni, w dawce 500 mg/kg masy ciała, p.o. na dobę. Działanie antydepresyjne wyznaczono na podstawie testu wymuszonego pływania, podczas gdy działanie anksjolityczne i spontaniczną aktywność szczurów ustalono poprzez przeprowadzenie testów labiryntu krzyżowego i aktywności ruchowej. Podawanie żelatynizowanego korzenia *Lepidium peruvianum* wywołało działanie antydepresyjne u zwierząt po owariektomii, podczas gdy takiego efektu nie zaobserwowano u szczurów po laparotomii. W grupie zwierząt po owariektomii stwierdzono utrudnione działanie spontaniczne i liczne wejścia w ramię światła, podczas gdy podobnych zachowań nie zaobserwowano w grupie zwierząt po laparotomii. Ponadto, wykazano wpływ stosowania *Lepidium peruvianum* na poziomy kortyzonu i ACTH w osoczu. Stosowanie *Lepidium peruvianum* obniżyło poziomy kortyzonu i ACTH tylko u szczurów po owariektomii. Wyniki badań sugerują, że żelatynizowany

korzeń *Lepidium peruvianum* wykazuje działanie antydepresyjne i uspokajające (ale nie anksjolityczne) u szczurów po owariektomii, co koresponduje z obniżeniem stężeń kortyzonu i ACTH.

Stosowanie żelatynizowanego korzenia *Lepidium peruvianum* może być brane pod uwagę w łagodzeniu objawów depresyjnych okresu okołomenopauzalnego i stać się alternatywą dla hormonalnej terapii zastępczej.

PIŚMIENNICTWO

1. Cicero A, Bandieri E, Arletti R. *Lepidium meyenii* Walp. improves sexual behavior in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *J Ethnopharmacol.* 2001;75(2-3):225
2. Li G, Quiros C. Glucosinolate content in maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Econ Bot.* 2001;55(2):255
3. Sandoval M, Okuhama N, Angeles F. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chem.* 2002;79(2):207

OCENA DZIAŁANIA PRZECIWPALNEGO WYCIĄGÓW Z *RHODIOLA KIRILOWII* (REGEL.) MAXIM. I *RHODIOLA ROSEA* L.

OKULICZ-KOZARYN I.¹, MIKOŁAJCZAK P. Ł.^{1,2}, SIEKIERKOWSKA A.¹,
BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.¹, KRAJEWSKA-PATAN A.², ŁOWICKA A.², MŚCISZA A.²,
FURMANOWA M.³, MROZIKIEWICZ P.M.²

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

²Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

³Akademia Medyczna, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Warszawa

Wiadomo, że różeniec górski (*Rhodiola rosea* L.) i różeniec Kiryłowa (*Rhodiola Kirilowii* (Regel.) Maxim) posiadają właściwości zmieniające aktywność ośrodkowego układu nerwowego (Kelly 2001, Brown i wsp. 2002), chociaż wiele aspektów ich działania farmakologicznego w tym zakresie nie jest do końca poznane (Krajewska-Patan i wsp. 2005). Uważa się m.in., że niektóre efekty farmakologiczne obserwowane dla wyciągów z *Rhodiola rosea* mogą być związane z pobudzeniem endogennych układów opioidowych (Kelly 2001). Ponieważ układ opioidowy oprócz typowego działania ośrodkowego analgetycznego posiada również peryferyjną składową przeciwzapalną, choć w porównaniu z działaniem typowych leków przeciwzapalnych znacznie słabszą (Honore i wsp. 1997, Okulicz-Kozaryn i wsp. 2004), stąd postanowiono określić ewentualny udział tej składowej w profilu farmakologicznym wyciągów z korzeni obu surowców. Badania przeprowadzono na szczurach samcach szczepu Wistar, którym podawano jednorazowo wyciąg z korzenia *Rhodiola rosea* lub *Rhodiola Kirilowii* (500 mg/kg m.c., p.o., w obu przypadkach) bezpośrednio po podaniu karageniny do podszwy lewej tylnej łapy w dawce 2000 µg (Okulicz-Kozaryn i wsp. 2004). Do prawej łapy wstrzykiwano odpowiednią objętość soli fizjologicznej. Po okresie 1.5 i 3.0 h przeprowadzono pomiar działania przeciwzapalnego przy pomocy pletyzmometru (Choudhary i wsp. 2005). Do badań porównawczych jako leku referencyjnego o działaniu przeciwzapalnym użyto indometacyny (10 mg/kg, s.c.). Stwierdzono, że oba badane wycigi z korzenia po podaniu jednorazowym nie wykazywały typowego obwodowego działania przeciwzapalnego obserwowanego dla indometacyny. Wskazuje to na brak wpływu ekstraktów z *Rhodiola rosea* i *Rhodiola Kirilowii* na czynniki odpowiedzialne za formowanie obrzęku,

niemniej celem jednoznacznego określenia ich profilu farmakologicznego w tym zakresie konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań farmakologicznych, zwłaszcza po przewlekłym podawaniu obu wyciągów.

PIŚMIENICTWO

1. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. (2002) *Rhodiola rosea*: a phytomedicinal overview. *HerbalGram*; 56, 40-52.
2. Choudhary A., Tiwari R.P., Koul A., Chanana V., Gupta S., Rishi P. (2005) Role of *Salmonella* surface components in immunomodulation of inflammatory mediators. *Mol. Cell. Biochem.*, 270, 167–175.
3. Honore P., Catheline G., Le Guen S., Besson J.M. (1997) Chronic treatment with systemic morphine induced tolerance to the systemic and peripheral antinociceptive effects of morphine on both carrageenin induced mechanical hyperalgesia and spinal c-Fos expression in awake rats. *Pain*, 71, 99-108.
4. Kelly GS (2001) *Rhodiola rosea*: Possible plant adaptogen. *Altern. Med. Rev.*; 6: 293-302.
5. Okulicz-Kozaryn I., Załuska A., Kamińska E., Mikołajczak P., Szulc M., Bobkiewicz-Kozłowska T. (2004) Changes in nociceptive sensitivity induced by carrageenan inflammation evaluated using automated von Frey method. *Polish Journal of Pharmacology*, 56, suppl, 174.
6. Krajewska-Patan A., Mikołajczak P.Ł., Okulicz-Kozaryn I., Bobkiewicz-Kozłowska T., Buchwald W., Łowicka A., Furmanowa M., Dreger M., Górska-Paukszta M., Mścisz A., Mrozikiewicz P.M. (2005) *Rhodiola rosea* extracts from roots and callus tissues - study on relationship between their chemical contents and CNS affecting pharmacological activity”, *Herba Polonica*, 51, Suppl. 1, 178-179.

Badania były finansowane ze środków KBN, projekty badawcze nr PBZ-KBN-092/P05/2003 i KBN 2 P05F 032 28

WPLYW FURANOKUMARYN PEUCEDANINY I BERGAPTENU, IZOLOWANYCH Z OWOCÓW *PEUCEDANUM TAURICUM* BIEB. (*APIACEAE*) NA INDUKCJĘ APOPTOZY I EKSPRESJĘ BIAŁEK SZOKU TERMICZNEGO W KOMÓRKACH HELA

BARTNIK M.¹, GŁOWNIAK K.¹, JAKUBOWICZ-GIL J.², PAWLIKOWSKA-PAWLĘGA B.², GAWRON A.²

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Lublin

² Zakład Anatomii Porównawczej i Antropologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin

Podjęto próbę określenia wpływu związków furanokumarynowych; peucedaniny i bergaptenu, wyizolowanych z owoców gorysza krymskiego (*Peucedanum tauricum* Bieb.) na indukcję apoptozy i nekrozy oraz ekspresję białek szoku termicznego Hsp 27 i Hsp 72 w komórkach HeLa B(ECACC No 85060701). Czystość analizowanych związków naturalnych została potwierdzona metodami chromatograficznymi i spektralnymi RP HPLC, MS, ¹H i ¹³C NMR. Identyfikacji apoptozy i nekrozy w badanych komórkach HeLa dokonano przy użyciu mieszaniny barwiącej fluorochromów: Hoechst 33342 i jodku propidionowego. Do określenia wczesnej apoptozy wykorzystano test z Aneksyną V. W badaniach zastosowano różne stężenia związków kumarynowych (1, 5, 10 i 15 µg/ml) i różny czas inkubacji. Do badania wpływu związków kumarynowych na ekspresję białek szoku termicznego wykonano elektroforezę białek na żelu poliakryloamidowym SDS/PAGE i technikę immunoblotingu. Do ilościowej analizy ekspresji białek szoku termicznego Hsp 27 i Hsp 72 wykorzystano program Bio-Profil Bio-1D Windows Application V.99.03 W analizie statystycznej uzyskanych wyników badań biologicznych użyto testu ANOVA.

Rezultaty przeprowadzonych badań pozwalają na stwierdzenie, że z obu analizowanych substancji peucedanina wykazywała większą zdolność do indukcji apoptozy (w teście wczesnej apoptozy wzrost do 11,45 % w porównaniu do kontroli 0,5 %). Jednocześnie zaobserwowano tylko nieznaczną nekrozę komórek poddanych działaniu peucedaniny. Po inkubacji z peucedaniną (stężenie 15 µg/ml) stwierdzono obniżenie ekspresji białek szoku termicznego Hsp 72 po 24 godzinnej inkubacji do 77,5% (±0,05), a Hsp 27 po 5-godzinnej inkubacji do 74,0 % (±0,02) w porównaniu do kontroli. Obniżenie ekspresji białek szoku może pozostawać w związku ze wzmożonym efektem proapoptotycznym peucedaniny.

Ponadto w obrazie morfologicznym komórek poddanych działaniu związków kumarynowych zaobserwowano zmiany w porównaniu do kontroli (wydłużanie się komórek, pojawianie się wypustek cytoplazmatycznych i uwypukleń).

DZIAŁANIE HIPOGLIKEMIZUJĄCE ALKALOIDÓW CHINOLIZYDYNOWYCH U SZCZURÓW

DWORACKA M.¹, KUCZYŃSKI S.¹, WYSOCKA W.¹, GARCIA LOPEZ P.M.²,
WINIARSKA H., BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.

Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

¹ Katedra Stereochemii, Wydział Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza, Poznań

² Katedra Botaniki i Zoologii, Uniwersytet Guadalahara, Meksyk

W ostatnich latach wprowadzono wprawdzie do leczenia chorych na cukrzycę typu 2 wiele nowych leków, niemniej nie rozwiązało to ostatecznie kwestii skutecznej i bezpiecznej terapii u wszystkich chorych. Żaden bowiem ze współcześnie stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych nie charakteryzuje się idealnym profilem terapeutycznym. W obliczu tych faktów niesłabnącą nadzieję budzą badania substancji pochodzenia roślinnego o potencjalnym działaniu regulującym metabolizm węglowodanów. Spośród alkaloidów chinolizydynowych otrzymywanych z wyciągu z nasion łubinu wąskolistnego (*Lupinus angustifolius*) działanie takie wywiera sparteina. Natomiast nie zbadano dotychczas pod tym względem innego z łubinowych alkaloidów chinolizydynowych – lupaniny, a także nie oceniano aktywności syntetycznych pochodnych sparteiny. Celem podjętych badań była zatem ocena działania hipoglikemizującego lupaniny oraz syntetycznego alkaloidu chinolizydynowego – 2-tionosparteiny. Zdrowym szczurom (50 zwierząt łącznie) oraz szczurom z cukrzycą (50 zwierząt łącznie) podano jednorazowo dootrzewnowo lupaninę (22,1 mg/kg) lub 2-tionosparteinę (8,6 mg/kg). Jako substancje kontrolne zastosowano sparteinę i glibenklamid. Oceniano zmiany glikemii po upływie 60, 90 i 120 minut, a także porównywano stężenie insuliny w surowicy krwi przed podaniem substancji i po upływie 2 godzin. Wykazano, że 2-tionosparteina wywołuje obniżenie glikemii u szczurów z cukrzycą. Podobny efekt w tej grupie zwierząt wywierał glibenklamid. Jednakże, w przeciwieństwie do glibenklamidu, 2-tionosparteina nie indukowała zwiększenia stężenia insuliny w surowicy szczurów z cukrzycą, efekt ten obserwowano wyłącznie w grupie zdrowych zwierząt. Natomiast podanie lupaniny nie było związane z istotnymi zmianami glikemii i insulinemii w obu badanych grupach zwierząt. Spośród badanych alkaloidów chinolizydynowych wyłącznie syntetyczna 2-tionosparteina, w mechanizmie tylko częściowo związanym z sekrecją insuliny, może wywierać efekt hipoglikemizujący, podczas gdy lupanina nie wywiera takiego działania.

WPŁYW EKSTRAKTU Z *PUERARIA LOBATA* NA PAMIĘĆ DŁUGOTRWAŁĄ U SZCZURÓW PIJĄCYCH CHRONICZNIE ALKOHOL

MIKOŁAJCZAK P.Ł.^{1,2}, OKULICZ-KOZARYN I.¹, KOWALSKI R.¹, KAMIŃSKA E.¹, SZULC M.¹, BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.¹, ŁOWICKA A.², MŚCISZ A.², MROZIKIEWICZ P. M.²

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

²Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Istnieją podstawy, aby sądzić, że wyciąg z korzenia *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi, (kudzu) mógłby znosić pewne zmiany wywołane przez neurotoksyczne działanie alkoholu w hipokampie, regionie mózgu zaangażowanym m.in. w procesy pamięci i uczenia (Jang i wsp. 2003). Jednakże z uwagi na fakt, iż ostatnio wykazano, że izoflawonoidy (daidzyna i pueraryna), które mają być odpowiedzialne za efekty antyalkoholowe kudzu, mają działać na drodze mechanizmów obwodowych (Benlhabib i wsp. 2004), wyjaśnienie istoty działania kudzu podczas jego interakcji z alkoholem w aspekcie oddziaływania na procesy pamięci i uczenia wydaje się być uzasadnione. Badania przeprowadzono na szczurach samcach szczepu Wistar, które podzielono na 2 grupy: PR – szczury preferujące picie 10% roztworu alkoholu z wolnego wyboru oraz NP – szczury nie preferujące wg modelu stosowanego przez nas uprzednio (Okulicz-Kozaryn i wsp. 2004). Dalszym etapem badań było podawanie kudzu (500 mg/kg m.c., p.o.) przez 21 dni obu grupom szczurów, a następnie oceniono pamięć długotrwałą szczurów przy pomocy testu biernego unikania (Ader i wsp. 1972). Dodatkowo zbadano wpływ kudzu na aktywność motoryczną i koordynację ruchową szczurów jak i oszacowano działanie przeciwlękowe badanego wyciągu. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wyciąg z kudzu podawany wielokrotnie spowodował zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu przez szczury PR o 86%. Oceniając wyniki otrzymane po wielokrotnym podawaniu kudzu na wykonywanie zadań w teście biernego unikania stwierdzono, że wyciąg z *Pueraria lobata* wpływał na skrócenie latencji u obu grup szczurów po 24 h od zastosowania bodźca awersyjnego prawdopodobnie poprzez hamowanie konsolidacji śladu pamięciowego tych zwierząt. Wynik ten wydawał się być specyficzny, bowiem wyciąg z kudzu w zastosowanej dawce nie wpływał na zmiany aktywności motorycznej tak u zwierząt typu PR jak NP, nie pogarszał koordynacji ruchowej zwierząt, czy wreszcie nie działał prołękowo zwłaszcza u zwierząt typu PR. Reasumując, należy podkreślić, iż wykazano wyraź-

ne działania przeciwalkoholowe kudzu polegające na zmniejszeniu picia alkoholu przez szczury PR, niemniej jednak z uwagi na niekorzystny wpływ kudzu podczas wykonywania zadań pamięci długotrwałej u zwierząt poddanych działaniu etanolu, dalsze badania nad innymi aspektami interakcji kudzu-etanol-procesy kognitywne wydają się być potrzebne.

CHEMOTAKSONOMIA LAKTONÓW SESKWITERPENOWYCH Z *HELENIMUM HOOPESII*

URBAŃSKA M.¹, NOWAK G.¹, KISIEL W.²

¹ Katedra i Zakład Naturalnych Surowców Leczniczych i Kosmetycznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

² Zakład Fitochemii, Instytut Farmakologii PAN, Kraków

Rodzaj *Helenium* L. (*Asteraceae*) stanowi ważną grupę roślin będących niejednokrotnie źródłem interesujących związków naturalnych. Wśród nich bardzo często spotykane są laktony seskwiterpenowe. Substancje te posiadają szerokie właściwości farmakologiczne i wykorzystywane są jako markery taksonomiczne. Chcielibyśmy przedstawić ten drugi aspekt zastosowania seskwiterpenoidów w przypadku gatunku *Helenium hoopesii* A. Gray [syn. *Dugaldia hoopesii* (A. Gray) Rydb], którego przynależność do rodzaju *Helenium* L. jest wśród botaników przedmiotem dyskusji. Jest to roślina ozdobna, pochodząca z Ameryki Północnej, bardzo dobrze rosnąca w naszym klimacie.

Metodą chromatografii kolumnowej ze świeżego zieleń *Helenium hoopesii* A. Gray wyizolowano i zidentyfikowano metodami spektralnymi 9 laktonów seskwiterpenowych, w tym 6 po raz pierwszy w analizowanym gatunku. Wśród otrzymanych seskwiterpenoidów są gwajanolidy i pseudogwajanolidy w tym związki z sześcioczłonowym pierścieniem laktonowym oraz formy glikozydowe, rzadko spotykane wśród laktonów seskwiterpenowych. Okazało się też, że wyizolowane związki nie występują w innych gatunkach rodzaju *Helenium* L. Nasze badania wykazały, że chemicznie *Helenium hoopesii* A. Gray jest spokrewniona z roślinami z rodzaju *Hymenoxys* Cass. Dominujące związki w badanym gatunku stanowią cenny materiał aplikacyjny do badań farmakologicznych.

ZMIANY ZAWARTOŚCI ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE CZYNNYCH W KORZENIACH *SALVIA MILTIORRHIZA* BUNGE W OKRESIE WEGETACJI

BUCHWALD W., FORYCKA A., MŚCISZ A., MIELCAREK S., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Korzeń szałwii czerwonokorzeniowej (*Salvia miltiorrhizae radix*) jest przedmiotem licznych badań fitochemicznych. Głównymi związkami biologicznie czynnymi surowca są diterpeny z fenantrenochinonową strukturą (tzw. tansziny) oraz kwasy fenolowe. Z innych składników należy wymienić trójterpeny, steroidy, kumaryny, flawonoidy i garbniki.

Celem pracy było określenie zmian zawartości ważniejszych diterpenów oraz kwasu rozmarynowego w okresie wegetacji.

Badania przeprowadzono w 2005 roku. Materiał roślinny pochodził z upraw zlokalizowanych w Ogrodzie Roślin Leczniczych Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich w Plewiskach. Plantacje założono przez wysadzanie sadzonek otrzymanych z podziału starszych roślin. Korzenie zbierano w odstępach 2-tygodniowych w okresie od czerwca do listopada. Zawartość tansziny I, tansziny II, dihydrotansziny, kryptotansziny i kwasu rozmarynowego oceniano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Stwierdzono dużą zmienność sezonową zawartości badanych związków w korzeniach *Salvia miltiorrhiza* Bunge.

Poziom diterpenów wahał się w granicach od 0,01 do 0,26%. W fazie wegetatywnej i w okresie kwitnienia zawartość wszystkich tanszynonów była niska. Najwyższy poziom tej grupy związków stwierdzono w fazie owocowania roślin i po zakończeniu okresu wegetacji.

Zawartość kwasu rozmarynowego wahała się w zakresie od 2,06 do 7,27%. Korzenie szałwii czerwonokorzeniowej zawierały go najwięcej w okresie owocowania roślin.

Otrzymane wyniki wskazują, że najkorzystniejszym okresem zbioru surowca jest faza owocowania roślin. Dla potwierdzenia tego wniosku konieczne są dalsze systematyczne badania.

Praca była sfinansowana przez Komitet Badań Naukowych w ramach projektu badawczego 2P06R 104 27.

WPLYW NAWOŻENIA MINERALNEGO NA ZAWARTOŚĆ ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE CZYNNYCH I MASĘ KORZENI *SALVIA MILTIORRHIZA* BUNGE

BUCHWALD W., FORYCKA A., MŚCISZ A., MIELCAREK S., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Szałwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) jest azjatycką rośliną leczniczą, nieznaną w fitoterapii europejskiej. Rośnie ona dziko w Chinach oraz w Japonii. Wymieniana jest również we florze Wietnamu i Korei. Na terenie Chin jest również rośliną uprawną.

Niniejsza praca jest kontynuacją badań nad uprawą szaławii czerwonokorzeniowej podjętych w Ogrodzie Roślin Leczniczych Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich w Plewiskach. Uprawy założono jesienią 2004 roku z sadzonek otrzymanych przez rozmnażanie wegetatywne. Schemat doświadczeń obejmował 7 kombinacji nawozowych i poletka kontrolne – bez nawożenia. Dawki nawozów w postaci czystego składnika w $\text{kg}\cdot\text{ha}^{-1}$ wynosiły:

- N – 0, 70, 140 w formie saletry amonowej w 2 dawkach wiosną 2005 roku
- P_2O_5 – 0, 50, 100 w formie superfosfatu potrójnego 46% przed posadzeniem
- K_2O – 0, 90, 180 w formie soli potasowej 60% przed posadzeniem.

Zawartość tanszidonu I, tanszidonu IIA, dihydrotanszidonu, kryptotanszidonu i kwasu rozmarynowego oceniano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Jesienią 2005 roku dokonano zbioru korzeni z doświadczenia nawozowego założonego w 2004 roku. Masa powietrznie suchego surowca w przeliczeniu na 1 roślinę wahała się od 10,78 do 17,33 g – średnio 13,58 g po pierwszym roku uprawy. Wszystkie kombinacje nawozowe wpłynęły na zwiększenie masy surowca, jednak najsilniejszy wpływ na jej wzrost miało nawożenie potasowe. Przy zastosowaniu podwójnej dawki potasu stwierdzono także najwyższy poziom kwasu rozmarynowego wynoszący średnio 5,14%.

Z kolei najwyższe zawartości diterpenów uzyskano stosując pojedynczą dawkę wszystkich nawozów ($\text{N}_1\text{P}_1\text{K}_1$) lub pojedynczą dawkę azotu i fosforu, bez nawożenia fosforowego ($\text{N}_1\text{P}_0\text{K}_1$). Średnia zawartość tanszidonu I osiągała do 0,05%, tanszidonu IIA do 0,17%, dihydrotanszidonu do 0,07% i kryptotanszidonu do 0,03%.

Dla potwierdzenia i uściślenia podanych prawidłowości doświadczenie nawozowe zostało założone powtórnie.

Praca była sfinansowana przez Komitet Badań Naukowych w ramach projektu badawczego 2P06R 104 27.

WPLYW KWERCYTYNY NA METABOLIZM OKSYDACYJNO-REDUKCYJNY FIBROBLASTÓW

PAWŁOWSKA-GÓRAL K., WARDAS M., KURZEJA E., SEBESTA A.

Katedra i Zakład Żywności i Żywienia, Śląska Akademia Medyczna, Sosnowiec

Obecnie obserwuje się wzrastające zainteresowanie związkami występującymi w warzywach i owocach, szczególnie flawonoidami. Związki te zaliczane są do substancji wykazujących szereg działań farmakologicznych takich jak: antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne. Jednym z przedstawicieli flawonoidów jest kwercetyna, która ingerując w procesy metaboliczne komórek wykazuje ochronne działanie przed stresem oksydacyjnym.

Celem podjętych badań była ocena wpływu kwercetyny zarówno na wzrost hodowli fibroblastów jak i homeostazę oksydacyjno-redukcyjną badanych komórek.

Badania prowadzono na hodowlach pierwotnych fibroblastów izolowanych ze skóry mysiej metodą trypsynowania tkanki. Fibroblasty hodowano na płynnej pożywce Dulbecco'a MEM z dodatkiem antybiotyków, w kolbach do hodowli komórkowych o całkowitej pojemności 50 cm³, o powierzchni hodowlanej 25 cm². Fibroblasty hodowano na pożywce z dodatkiem etanolowych roztworów kwercetyny o stężeniach 1,4·10⁻⁵, 1,4·10⁻⁶ oraz 1,4·10⁻⁷ mol/dm³ przez okres 8 dni. Równolegle prowadzono hodowlę fibroblastów w pożywce bez żadnych dodatków oraz z dodatkiem etanolu o stężeniu 2·10⁻² mol/dm³ jako czynnika generującego stres oksydacyjny. Hodowle prowadzono w inkubatorze w atmosferze powietrza zawierającego 5% dwutlenku węgla, w temperaturze 310 K.

Hodowle likwidowano w 2, 4, 6, 8 dniu ich trwania, uzyskane fibroblasty zliczono (w celu obliczenia wskaźnika wzrostu, względnej szybkości wzrostu hodowli oraz czasu podwajanie się liczby komórek), a następnie homogenizowano mechanicznie. W uzyskanym homogenacie oznaczano stężenie białka oraz aktywność peroksydazy glutationowej (GPx). Stwierdzono, że obecność kwercetyny niezależnie od stosowanego jej stężenia, modyfikuje wzrost hodowli fibroblastów. Pierwotny obserwowany efekt obecności kwercetyny w hodowlach wskazuje na zahamowanie tempa ich wzrostu w porównaniu z hodowlą kontrolną i z hodowlą z etanolem. W miarę upływu czasu hodowli, negatywne oddziaływanie kwercetyny słabnie. Znalazło to odzwierciedlenie we wszystkich oznaczanych parametrach wzrostu hodowli oraz aktywności GPx.

UPRAWY PRÓBNE *CENTELLA ASIATICA* (L.) URBAN W POLSCE

BUCHWALD W.¹, FORYCKA A.¹, FURMANOWA M.², MŚCISZ A.¹, MIELCAREK S.¹,
MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹ Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

² Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Akademia Medyczna, Warszawa

Wąkrota azjatycka (*Centella asiatica* (L.) Urban) z rodziny baldaszkowatych (*Umbelliferae* = *Apiaceae*) jest rośliną leczniczą używaną od wieków w medycynie chińskiej i indyjskiej. Surowcem zielarskim jest ziele wąkroty (*Centellae asiaticae herba* = *Hydrocotyle herba*). Bywa ono używane w leczeniu schorzeń skórnych, trądu, egzem, owrzodzeń, zapaleń stawów, hemoroidów, gruźlicy, chorób nerwowych i nowotworów. Wewnętrznie stosuje się je zwykle w formie herbaty ziołowej (naparu). Obecnie znane są także inne formy, jak kremy stosowane zewnętrznie przeciw *cellulitis* oraz do leczenia ran. Głównymi związkami biologicznie czynnymi wąkroty azjatyckiej są triterpenowe saponiny i sapogeniny. Poza tym w surowcu stwierdzono związki flawonoidowe, olejki, substancje gorzkie, żywice, witaminy A, C, K, E.

Uprawy próbne *Centella asiatica* założono w lipcu 2004 roku wykorzystując rośliny otrzymane przez mikropropagację w Katedrze i Zakładzie Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Warszawie. Prowadzono je w Ogrodzie Roślin Leczniczych Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich w Plewiskach w 2 wariantach:

- uprawa gruntowa w okresie wegetacji (z zimowym przechowywaniem roślin w doniczkach w szklarni)
- całoroczna uprawa hydroponiczna (zmodyfikowana metoda wrocławska).

Jesienią 2005 roku zebrano ziele dla oceny plonu surowca i do badań fitochemicznych. Zawartość pochodnych triterpenowych oceniano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Średni plon powietrznie suchego ziele z jednej rośliny wynosił 28,8 g w uprawie gruntowej i 9,8 g w przypadku uprawy hydroponicznej. Średnia usychalność surowca wynosiła 80%.

Suma pochodnych triterpenowych w przeliczeniu na azjatykozyd była w obu wariantach uprawy zbliżona i wynosiła około 3,4%. W surowcach zidentyfikowano następujące związki: azjatykozyd, kwas azjatykowy, madekassozyd i kwas madekassowy.

Badania realizowano w ramach projektu badawczego PBZ-KBN 092/P05/2003.

WYBRANE ASPEKTY AKTYWNOŚCI BEHAWIORALNEJ WYCIĄGÓW Z *RHODIOLA KIRILOWII* (REGEL.) MAXIM.

MIKOŁAJCZAK P. Ł.^{1,2}, OKULICZ-KOZARYN I.¹, KAMIŃSKA E.¹, SZULC M.¹,
BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.¹, KRAJEWSKA-PATAN A.², ŁOWICKA A.², MŚCISZ A.²,
FURMANOWA M., MROZIKIEWICZ P. M.²

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

²Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

³Akademia Medyczna, Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Warszawa

Wiadomo, że wyciąg z korzenia *Rhodiola rosea* L. (*Crassulaceae*) posiada zdolność wpływania na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego w modelach doświadczalnych, co koresponduje z zawartością chemiczną związków uznawanych za aktywne biologicznie w tym surowcu (Krajewska-Patan i wsp. 2005). Z tego względu wydało się interesujące podjęcie badań nad określeniem profilu farmakologicznego ekstraktów pochodzących z innego gatunku tego rodzaju, z *Rhodiola Kirilowii* (Regel.) Maxim. w zakresie wpływu na wybrane funkcje behawioralne w warunkach modelowych.

Badania przeprowadzono wykorzystując wyciąg z korzenia i kalusa *Rhodiola Kirilowii*. Hodowla kalusa była prowadzona na pożywce wg Murashige-Skoog'a. Doświadczenie polegało na podaniu szczurom szczepu Wistar jednorazowo ekstraktów (tj. z korzenia lub kalusa) *Rhodiola Kirilowii* w dawce 500 mg/kg m.c. dożołądkowo 30 min przed wykonaniem następujących testów: aktywności ruchowej (Mikołajczak i wsp. 2002), działania przeciwdepresyjnego (Porsolt 1979), biernego unikania (Ader i wsp. 1972), koordynacji motorycznej (Boissier i wsp. 1960, Czuczwar i wsp. 2001, Braszko i wsp. 2003) oraz podwyższonego krzyża (Pellow i File 1986, Fraser i wsp. 1996).

Stwierdzono, że ekstrakt z kalusa badanej rośliny po podaniu jednorazowym poprawiał wykonywanie zadań w teście biernego unikania, tym samym wykazując zdolność polepszania pamięci długotrwałej zwierząt po 24h i 48 od zadziałania bodźca awersyjnego, natomiast dla wyciągu otrzymanego z korzenia zauważono jedynie tendencję do wywoływania takiego efektu u szczurów. Efekt ten dla wyciągu z kalusa, wydaje się być specyficzny ze względu na brak znamiennego wpływu na aktywność ruchową zwierząt czy istotnej zmiany aktywności szczurów w teście przeciwlękowym. Z kolei ekstrakt z korzenia wykazywał tendencję do

zmniejszenia koordynacji ruchowej zwierząt. Reasumując wydaje się, że zwłaszcza ekstrakt z kalusa posiada interesujące właściwości farmakologiczne w zakresie wpływu na OUN, jednakże celem jednoznacznego określenia natury otrzymanych efektów konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań farmakologicznych np. po przewlekłym podawaniu obu wyciągów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalski J, Nowak A, Malinowski Z, Malinowska E, Wesołowski R, Pawlak I i wsp. Isolation of new compounds. *N Engl J Med* 2000;30:230-8
2. Boissier PJP, Tardy J, Diverres JC Une nouvelle methode simple pour explorer l'action 'tranquillisante': le test de la cheminee. *Med Exp* 1960 ; 3:81-84.
3. Braszko JJ, Kulakowska A, Winnicka MM Effects of angiotensin II and its receptor antagonists on motor activity and anxiety in rats. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54:271-281.
4. Czuczwar M., Kiś, Potasiński A., Turski W.A., Przesmycki K. (2001) Isobolographic analysis of interaction between vigabatrin and baclofen in the formalin test in mice. *Pol. J. Pharmacol.*; 53: 527-530.
5. Krajewska-Patan A., Mikołajczak P.Ł., Okulicz-Kozaryn I., Bobkiewicz-Kozłowska T., Buchwald W., Łowicka A., Furmanowa M., Dreger M., Górską-Paukszta M., Mścisz A., Mrozikiewicz P.M.: "Rhodiola rosea extracts from roots and callus tissues - study on relationship between their chemical contents and CNS affecting pharmacological activity", 11th International Congress of Polish Herbal Committee, Poznań, June 24-25, 2005, *Herba Polonica*, 51, Suppl. 1, 178-179, 2005.
6. Mikołajczak P., Okulicz-Kozaryn I., Kamińska E., Niedopad L., Polańska A., Gębka J. (2002) Effects of acamprosate and some polyamine site ligands of NMDA receptor on short-term memory in rats. *Eur. J. Pharmacol.*; 444: 83-96.
7. Pellow S., File S.E. (1986) Anxiolytic and anxiogenic of drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*; 24: 525-529.
8. Fraser, C.M., Cooke, M.J., Fisher, A., Thompson, I.D., Stone, T.W. (1996) Interactions between ifenprodil and dizocilpine on mouse behaviour in models of anxiety and working memory. *Eur. Neuropsychopharmacol.*; 6: 311-316.

Badania były finansowane ze środków KBN, projekt badawczy nr PBZ-KBN-092/P05/2003.

BADANIA BIOLOGII KIEŁKOWANIA *SALVIA MILTIORRHIZA* BUNGE W WARUNKACH LABORATORYJNYCH

BUCHWALD W.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Szałwia czerwonokorzeniowa (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) z rodziny wargowych (*Labiatae* = *Lamiaceae*) jest azjatyckim gatunkiem odgrywającym ważną rolę w fitoterapii Dalekiego Wschodu. Surowcem zielarskim jest korzeń szalwii czerwonokorzeniowej (*Salviae miltiorrhizae radix*). Głównymi związkami biologicznie czynnymi surowca są dwuterpeny z fenantrenochinonową strukturą (tzw. tansziny) oraz kwasy fenolowe. Szałwia czerwonokorzeniowa i jej przetwory stosowane są w medycynie azjatyckiej głównie w leczeniu schorzeń układu krążenia.

Materiał nasienny pochodził z upraw założonych w Ogrodzie Roślin Lecznictwa Instytutu Roślin i Przetworów Zielarskich w Plewiskach.

Owoce szalwii czerwonokorzeniowej jest rozłupnia rozpadająca się na 4 rozłupki (owocki). Długość rozłupki wynosi 2,50 - 3,40mm, szerokość 1,45 - 2,05mm, a grubość 1,10 - 1,90mm. Masa 1000 owoczków mieści się w zakresie od 1,32 do 1,70g.

Badania przeprowadzono w latach 1996 – 2005. Badano zdolność kiełkowania diaspor w cyklach rocznych oraz żywotność materiału nasiennego przechowywanego w temp. 5 °C. Analizy zdolności kiełkowania przeprowadzono przez cały rok, od momentu zbioru nasion, stosując następujące warunki: jako podłoże bibuła filtracyjna, temperatura zmienna 20/30°C albo stała 20°C, na świetle i bez jego dostępu, na płytkach Petri'ego i w aparacie Jacobsena.

We wszystkich wariantach diaspor wykazywały charakterystyczne wahania zdolności kiełkowania. Zaraz po zbiorze (w październiku) kiełkowały relatywnie dobrze. Następnie w miesiącach zimowych następowało obniżenie zdolności kiełkowania. Wiosną powoli wzrastał procent diaspor kiełkujących, by w kwietniu lub maju osiągnąć maksimum. Latem następował spadek zdolności kiełkowania. Najlepszym materiałem siewnym były diaspor pochodzące ze zbioru w 1999 roku. Ich zdolność kiełkowania w listopadzie wynosiła około 80%.

Stwierdzono, że diaspor szalwii czerwonokorzeniowej w ciągu dwóch lat przechowywania kiełkują w około 50%. Wartości te nie odbiegają od wyników ba-

dań zdolności kiełkowania w ciągu pierwszego roku po zbiorze. Po trzech latach przechowywania następuje spadek żywotności, jednak diaspory 10-letnie kiełkują jeszcze w około 20%.

Badania realizowano w ramach projektu badawczego PBZ-KBN 092/P05/2003.

PRZECIWNADCIŚNIENIOWY EFEKT WYCIĄGÓW Z ZIELA JEMIOŁY I ICH FRAKCJI ORAZ WPŁYW NA PROFIL LIPIDOWY KRWI U SZCZURÓW

POLCYN P.¹, BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T.¹, MIKOŁAJCZAK P.Ł.¹,
PIORUŃSKA-MIKOŁAJCZAK A.², BUDZIANOWSKI J.³

¹Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Zakład Chemii Ogólnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

³Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Ziele jemioły wykazuje właściwości hipotensyjne, kardi toniczne, wazodilatacyjne, przeciwnotworowe [Duke J.A., 1985]. Chociaż wpływ preparatów *Viscum album* na ciśnienie tętnicze krwi opisany został przez wielu autorów, to doniesienia o skuteczności ich działania u chorych z nadciśnieniem tętniczym nie są jednoznaczne [Luther P., 1986, Lutomski J., 1987, Deliorman D. et al., 2000]

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono istotny spadek ciśnienia skurczowego po przewlekłym leczeniu preparatami jemioły [Brauning et al. 1993, Hansel et al. 1994]. W badaniach własnych wykazano, że *Intractum Viscum album* obniżało ciśnienie tętnicze krwi u szczurów normotensyjnych (WKY) oraz u szczurów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (RHR) i genetycznie uwarunkowanym (SHR). Po otrzymaniu frakcji na drodze ekstrakcji różnymi rozpuszczalnikami, okazało się, że najsilniejszy hipotensyjny efekt wywierała frakcja wodna. Rozdzielono ją na 5 subfrakcji (1-5) za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu dekstranowym – Sephadex LH-20, z których najsilniejsze działanie wykazywała subfrakcja 3. We frakcji tej zidentyfikowano wśród związków fenolowych kwas jabłkowy, kwas kawoilochinowy, oraz jego izomery (Budzianowski J. 2005). Nadciśnieniu tętniczemu często towarzyszą zmiany w ścianach naczyń tętniczych o charakterze miażdżycowym, w związku z tym zbadano także wpływ *Intractum visci* podawanego chronicznie (12 tygodni) na poziom lipidów krwi szczurów nadciśnieniowych. Oznaczono profil lipidowy (triacyloglicerole - TAG, cholesterol całkowity - TC, HDL- i LDL-cholesterol) w surowicy krwi oraz aktywność hydrolazy estrów glicerolu (GEH - EC3.1.1.3) i esterazy cholesterolu (ECH - EC3.1.1.13) w tkance zgodnie z metodami opisanymi wcześniej [Pioruńska-Stolzmann 1990]. Stwierdzono, że długotrwałe podawanie Intra-

tum Visci zmienia profil lipidowy krwi poprzez wzrost stężenia TAG i HDL-C oraz obniżenie LDL-C, zwłaszcza u szczurów otrzymujących wyższe dawki Intractum lub alkoholu (1.7 ml/kg p.o). Jednocześnie w tych grupach obserwowano wzrost aktywności zarówno GEH jak i ECH. Natomiast u szczurów otrzymujących p.o nalewkę w dawce 0.17 ml/kg, m.c. zauważono wzrost aktywności GEH, przy braku zmian aktywności ECH. Wykazane zmiany aktywności enzymów powstające po chronicznym podawaniu Intractum Visci wydają się być korzystne, prowadząc do hydrolizy proaterogennych triacylogliceroli i estrów cholesterolu. Wzrost TAG we krwi prawdopodobnie jest związany nie z działaniem bezpośrednim Intractum, a raczej wynika z wpływu wyższej dawki samego alkoholu, bowiem różnice w stężeniach TAG po podaniu Intractum lub alkoholu są nieistotne statystycznie. Stabilizowana nalewka alkoholowa ze świeżego ziela jemioli jest skutecznym preparatem działającym hipotensyjnie, wpływającym korzystnie na profil lipidowy krwi, za co prawdopodobnie odpowiedzialne są zawarte w nalewce związki fenolowe.

CZY *EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM* MOŻE WSPOMAGAĆ LECZENIE I ZAPOBIEGAĆ HORMONOZALEŻNYM PRZEROSTOM PROSTATY?

KOZIOROWSKI M.¹, MROZIKIEWICZ P. M.², MŚCISZ A.², OTTA H.², MIKOŁAJCZAK P.Ł.², KRÓL D.²

¹ Uniwersytet Rzeszowski, zamiejscowy Wydział Biotechnologii, Zakład Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Werynia

² Instytut Roślin i przetworów Zielarskich, Poznań,

Epilobii angustifolii herba – ziele wierzbowki kiprzyicy w medycynie ludowej stosowane było w postaci naparów w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH). Mechanizm działania tej rośliny nie został jednak do tej pory rozpoznany. Podstawowym hormonem biorącym udział w etiologii BPH jest dihydrotestosteron DHT, który powstaje w gruczole w wyniku redukcji testosteronu poprzez enzym α -reduktazę. Zwiększone stężenie DHT pojawiające się w późniejszym wieku może być jedną z przyczyn BPH. Obok DHT dodatkowym czynnikiem nasilającym niekorzystne procesy może być także jego metabolit – androstenediol. Bardzo dobre rezultaty w hamowaniu hormonozależnego przerostu gruczołu krokowego uzyskuje się poprzez podawanie blokerów receptorów androgenowych.

W celu poznania wpływu wyciągu wodnego z *Epilobium angustifolium* na poziom istotnych w rozwoju BPH hormonów przeprowadzono badania na knurkach świniodzika. Zwierzętom podawano testosteron, wyciąg wodny z *Epilobium angustifolium* oraz lek Proskar jako substancję referencyjną. Badanie prowadzono przez 14 dni. W trakcie badania i po jego zakończeniu zwierzętom pobrano krew i oznaczono stężenie estradiolu 17β , progesteronu, androstendionu, testosteronu oraz DHEA- SO_4 .

Istotnie niższy poziom androgenów u badanych zwierząt po podaniu wyciągu z *Epilobium angustifolium* może sugerować, że biologiczna aktywność podawanego wyciągu polega na hamowaniu testosteronu, a tym samym osłabieniu reakcji testosteron-receptor. Wydaje się że obniżenie koncentracji estradiolu (hamowanie syntezy receptorów androgenowych) oraz spadek koncentracji testosteronu przy podawaniu wyciągu z *Epilobium angustifolium* i Proskaru są głównymi czynnikami hamującymi przerost gruczołu krokowego.

Badania realizowano w ramach projektu badawczego KBN nr 3 P05F00425

WPŁYW SAPONIN TRITERPENOWYCH (A- HEDERYNY) Z BLUSZCZU POSPOLITEGO (*HEDERA HELIX*) NA MIĘŚNIÓWKĘ GŁADKĄ IZOLOWANYCH WYCINKÓW PRZEWODU POKARMOWEGO

MENDEL M., CHŁOPECKA M., DZIEKAN N., WIECHETEK M.

Zakład Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa

Większość spośród preparatów zielarskich stosowanych we współczesnej medycynie wywodzi się z medycyny ludowej. Długotrwała tradycja stosowania produktów pochodzenia roślinnego utrwaliła ich pozycję na rynku, ale jednocześnie spowodowała, że substancje czynne wchodzące w skład preparatów rzadko stanowią przedmiot badań przedklinicznych i klinicznych. Tym samym zdarza się, że przypisywane poszczególnym substancjom zawartym w złożonych preparatach zielarskich właściwości nie są szczegółowo weryfikowane.

Przykładem rośliny, której wyciąg od lat wykorzystywany jest do sporządzania preparatów leczniczych jest bluszcz pospolity – *Hedera helix*. Ekstraktowi z bluszczu pospolitego a szczególności zawartym w nim saponinom triterpenowym przypisuje się szereg działań *in vivo* i *in vitro* m.in. działanie przeciwgrzybicze, przeciwo-bacze, przeciwleszmiancze, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne, przeciwutleniające, cytotoksyczne, mukolityczne, sekretolityczne i miorelaksacyjne na oskrzeliki (1). Ostatnia z wymienionych właściwości wyciągu z *Hedera helix* była jak dotąd tematem tylko nielicznych badań (2). Brak dokładnego opisu działania wyciągu z bluszczu pospolitego na mięśniówkę gładką skłonił nas do rozpoczęcia badań mających na celu określenie charakteru i ewentualnie mechanizmu działania substancji czynnych zawartych w ekstrakcie z bluszczu pospolitego na mięśniówkę gładką.

Badania przeprowadzono na izolowanych wycinkach przewodu pokarmowego (dno i trzon żołądka, dwunastnica oraz jelito czcze) szczura. W doświadczeniach określano wpływ saponin triterpenowych (*a*-hederyny) rozpuszczonych w roztworze etanolu (0,5 %) lub w DMSO (0,5 %). Aktywność motoryczną izolowanych wycinków przewodu pokarmowego rejestrowano w warunkach izotonicznych.

Otrzymane w doświadczeniach wyniki wykazały, że *a*-hederyna podana w roztworze DMSO ($3,2 \times 10^{-4}$ M) wykazuje silne działanie skurczowe wszystkich badanych wycinków przewodu pokarmowego. Przy czym, w przypadku dwunastnicy

i jelita czczego po zastosowaniu niższych dawek *a*-hederyny obserwowano reakcję dwufazową – rozkurcz i następujący po nim skurcz mięśniówki. Ponadto wyniki przeprowadzonych doświadczeń jednoznacznie wykazały, że stwierdzone przez innych autorów (2) miorelaksacyjne działanie saponin triterpenowych na mięśniówkę gładką przewodu pokarmowego, obserwowane przy stosowaniu alkoholowych roztworów tych związków, wynikało z silnego miorelaksacyjnego działania etanolu, a nie działania saponin.

W świetle otrzymanych do tej pory wyników, koniecznym wydaje się kontynuowanie badań mających na celu określenie mechanizmu działania wybranych saponin izolowanych z *Hedera helix* na mięśniówkę gładką.

PIŚMIENNICTWO:

1. Bisset N. G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 1 wyd. Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers, 1994: 251-253
2. Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. *In Vitro* Antispasmodic Compounds of the Dry Extract Obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.* 1997;63:125-129

INTERAKCJE LEKÓW ROŚLINNYCH ZE STOSOWANĄ RÓWNOCZEŚNIE TERAPIĄ PRZECIWCUKRZYCOWĄ

ZALEWSKA D., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Istotnym problemem dotyczącym prawidłowego leczenia diabetyków jest możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy farmakoterapią hipoglikemiczną, a leczeniem wspomagającym z zastosowaniem surowców lub preparatów ziołowych.

Preparaty roślinne mogą być stosowane przez pacjenta w celu lepszego wyrównania glikemii oraz usprawnienia kontroli metabolicznej cukrzycy, a także profilaktycznie wobec powikłań, będących nieuniknioną konsekwencją hiperglikemii. Problem interakcji między preparatami ziołowymi a lekami syntetycznymi wynika z przekonania, że terapia ziołowa, jako że jest terapią naturalną, musi być bezpieczna.

Interakcje zachodzą nie tylko pomiędzy stosowanymi jednocześnie syntetycznymi lekami, wystąpić mogą także w przypadku łączenia fitoterapii oraz leków syntetycznych. Mają one istotne znaczenie w przebiegu szeregu chorób, także przewlekłych, m. in. cukrzycy, prowadząc do zachwiania metabolicznej kontroli tej choroby, leczonej tradycyjnie insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemicznymi (DLPC). Najpoważniejszą konsekwencją interakcji między preparatami ziołowymi, a lekami przeciwcukrzycowymi jest możliwość wystąpienia hipoglikemii w przypadku braku odpowiedniej korekty dawek, wynikających z nie przekazania informacji o stosowanych preparatach ziołowych lekarzowi prowadzącemu.

Szereg roślinnych surowców o zróżnicowanym składzie chemicznym oraz różnokierunkowym mechanizmie działania może działać synergistycznie z lekami przeciwcukrzycowymi, nasilając ich działanie i w ten sposób prowadzić do wystąpienia niedocukrzenia u pacjenta.

Wśród surowców o potencjalnym działaniu prowadzącym do interakcji, wyróżnić można ziele przęśli (*Ephedrae herba*), które ze względu na zawartość (pseudo)efedryny zwiększa poziom insuliny we krwi oraz hamuje glukoneogenezę i glikogenolizę. Podobne działanie wykazuje zawarty w olejku czosnkowym sulfotlenek S-allilo-cysteiny, który blokuje aktywność glukozy-6-fosfatazy, enzymu warunkującego prawidłowy przebieg glukoneogenezы. Ostatnio dużą popularnością pośród diabetyków, jak i osób walczących z nadwagą cieszą się preparaty z liści

morwy białej (*Mori folium*). Hamują one wchłanianie węglowodanów, przez blokowanie działania enzymu α -1,4-glukozydazy, rozkładającej polisacharydy w jelicie do łatwo przyswajalnych cukrów prostych. Podobne działanie wykazuje fasolami-
na wyizolowana z nasion fasoli (*Phaseoli semen*). Preparaty z tych surowców mogą być stosowaniu nie tylko celem usprawnienia kontroli glikemii u diabetyków, ale także wskazane są jako terapia wspomagająca proces redukcji masy ciała.

Interakcje z lekami hipoglikemicznymi, zarówno DLPC, jak i insuliną, powodować może także korzeń żeń-szenia (*Ginseng radix*). Aktywność hipoglikemiczną udowodniono zarówno dla ginsenozydów oraz polisacharydów. Podobne właściwości farmakologiczne wykazuje szereg surowców polisacharydowych oraz błonnik, które pęczniąc w przewodzie pokarmowym, zmniejszają absorbcję jelitową glukozy.

Wielokierunkowe działanie oraz łatwa dostępność preparatów zawierających wymienione surowce, w przypadku skojarzonego stosowania z lekami hipoglikemicznymi może prowadzić do nasilenia działania farmakologicznego i niedocukrzenia. Ich stosowanie wymaga czynnego udziału lekarza diabetologa, ponieważ samodzielne manipulowanie dawkami leków może zagrażać zdrowiu chorego i jest bezwzględnie przeciwwskazane.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo dostępne u autorów.

CENTELLA ASIATICA UPRAWIANA W POLSCE – BADANIA FITOCHEMICZNE METODĄ RP-HPLC-DAD

MIELCAREK S.¹, PRZYBYLAK J.K.¹, BUCHWALD W.¹, FURMANOWA M.²,
KRAJEWSKA-PATAN A.¹, MŚCISZ A.¹, MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹ Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań 61-707, ul. Libelta 27

² Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej AM w Warszawie

Centella asiatica (L.) Urban (syn. *Hydrocotyle asiatica* L.), roślina z rodziny baldaszkowatych *Umbelliferae* występuje w Indiach, Chinach, Indonezji oraz w strefie klimatu gorącego. Surowcem jest ziele, które zawiera czynny farmakologicznie kompleks związków triterpenowych. W Instytucie podjęto próby uprawy hydroponicznej i gruntowej tej rośliny z materiału roślinnego otrzymanego z kultur *in vitro* (Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej AM w Warszawie). Uzyskane w polskich warunkach edaficzno-klimatycznych surowce poddano ocenie fitochemicznej. Analizowano również wyciągi wodne i hydroalkoholowe otrzymane z tych surowców.

W analizie tożsamości zastosowano metodę chromatografii cienkowarstwowej HPTLC, a w ocenie zawartości pochodnych triterpenowych wykorzystano parametry wysokosprawnej chromatografii cieczowej opisane w monografii „*Centellae asiaticae herba*” w *European Pharmacopoeia* (2005). W ocenie ilościowej zastosowano metodę wzorca zewnętrznego. System chromatograficzny spełniał wymagania Farmakopei Europejskiej w zakresie powtarzalności czasu retencji i powierzchni oraz symetrii pików chromatograficznych. Próby ekstrahowano metanolem w temperaturze 20-25 °C na łaźni ultradźwiękowej. Metanolowe ekstrakty analizowano metodą RP-HPLC na aparacie Agilent 1100 firmy Perlan Technologies z detektorem fotodiodowym DAD. Rozdział chromatograficzny prowadzono na kolumnie Lichrospher 100 RP 18 (Merck) w temperaturze 25 °C przy zastosowaniu elucji gradientowej o składzie fazy ruchomej: faza A - acetonitryl i faza B - 0,03% kwas ortofosforowy, z detekcją przy długości fali $\lambda = 200$ nm. Piki pochodnych triterpenowych w chromatogramach prób ekstraktów metanolowych z materiału roślinnego oraz wyciągów wodnych i hydroalkoholowych zidentyfikowano na podstawie porównania czasów retencji oraz widm absorpcyjnych z pikami obecnymi w chromatogramach substancji referencyjnych pochodnych triterpenowych.

Zawartość sumy pochodnych triterpenowych w przeliczeniu na azjatykozyd w materiale roślinnym wynosiła około 3,4%, w wyciągach od 5-15%.

PIŚMIENNICTWO

1. European Pharmacopoeia 5th edition (2005)

Badania realizowano w ramach projektu badawczego KBN nr PBZ –KBN- 092/P05/2003

ANALIZA NIEKTÓRYCH INTERAKCJI MIĘDZY MIKROELEMENTAMI W ZIOŁACH ROŚLIN LECZNICZYCH

RADECKA I., WESOŁOWSKI M.

Akademia Medyczna w Gdańsku, Katedra i Zakład Chemii Analitycznej, Gdańsk

Skład pierwiastkowy organizmu roślinnego zmienia się wraz z jego wiekiem. Rośliny młode zawierają znacznie więcej azotu, fosforu i potasu od roślin starszych, przy jednakowo dobrym stanie odżywienia. Bardziej stabilna jest zawartość wapnia i magnezu, która ulega nawet zwiększeniu w miarę starzenia się rośliny. Wzorzec optymalnego składu pierwiastkowego rośliny odnosi się, zatem tylko do ściśle określonej fazy rozwojowej. Pobranie składników pokarmowych z gleby i powietrza jest zmienne i zależy od wielu czynników jak, np. cechy gleby, gatunek rośliny, nasłonecznienie, opady, temperatura.

Drugi jeszcze słabszy punkt modulujący zawartość składników mineralnych w roślinie, polega na współdziałaniu między składnikami pokarmowymi. Zawartość jednego składnika zależy od stopnia zaopatrzenia rośliny w składniki pozostałe. Odpowiedź na pytanie jak wygląda wzajemna zależność niektórych składników mineralnych w roślinie była celem niniejszej pracy.

Analizowanym materiałem roślinnym były zioła pozyskiwane z roślin leczniczych, pochodzące od różnych dystrybutorów z terenu całego kraju. Dla oznaczonego mikroelementów przeprowadzono analizę korelacji, która wykazała istotną zależność dla trzech par pierwiastków.

W następnym etapie pracy przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej i stwierdzono istnienie współzależności stężenia niektórych mikroelementów niezbędnych od stężenia mikroelementów toksycznych, co wskazuje na niebezpieczny wpływ tych drugich na skład mineralny roślin.

WYBRANE INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE *SILYBUM MARIANUM* Z INNYMI LEKAMI

SZAŁEK E.¹, GRZEŚKOWIAK E.¹, BEŁCIKOWSKA I.², DARASZKIEWICZ M.², KUSEK R.²

¹Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji AM, Poznań 61-861,
ul.Św.Marii Magdaleny 14

²Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej w Katedrze i Zakładzie Farmacji
Klonicznej i Biofarmacji

Ostropest plamisty (*Silybum marianum*) jest jedną z roślin powszechnie wykorzystywanych w fitoterapii. Główną substancją czynną jest sylibaryna - mieszanina flawonoidów zawierająca sylibinę, syliidianinę i sylikrystynę. *In vitro* wykazano, że związki te hamują aktywność cytochromu P450 (CYP 3A4, CYP2C9), glukuronylotransferazy (m.in. UGT1A1) oraz glikoproteiny P. Celem pracy było przedstawienie istotnych interakcji w fazie farmakokinetycznej z *Silybum marianum* w oparciu o najnowsze doniesienia literaturowe. Wśród eksperymentów wykonanych u ludzi badano interakcje Ostropestu plamistego m.in. z metronidazolem, digoksyną, irinotekaniem i indinawirem.

Metronidazol jest lekiem działającym przeciwko większości bakterii beztlenowych i licznych pierwotniakom. Łączne wielokrotne podanie metronidazolu i sylibaryny u zdrowych ochotników wpłynęło na istotne zwiększenie klirensu metronidazolu oraz jego aktywnego metabolitu (hydroksymetronidazolu), spadek wartości AUC_{0-48} i C_{max} oraz skrócenie biologicznego okresu półtrwania $T_{0,5}$ [1].

Indinawir jest silnym inhibitorem proteazy wirusowej, stosowanym głównie w leczeniu HIV. W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach podawanie ostropestu z indinawirem spowodowało redukcję AUC leku przeciwwirusowego o 9% i wartości C_{min} o 25%. Zmiany te nie są duże, więc ostropest nie powinien istotnie wpływać na terapię indinawirem u pacjentów zakażonych wirusem HIV [2].

Teoretycznie przewidywana interakcja oraz potwierdzona *in vitro* niekoniernie musi wykazywać znaczenie kliniczne. Irinotekan to półsyntetyczny lek przeciwwirusowy otrzymywany z drzewa *Camptotheca acuminata*. W wyniku inhibicji topozomerazy I uszkadza strukturę DNA, co w efekcie prowadzi do śmierci komórki. Irinotekan, substrat dla CYP3A4 oraz UGT1A1, podawany z *Silybum marianum* pacjentom z chorobą nowotworową, nie wykazywał wraz z aktywnym metabolitem (SN-38) istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych [3].

Określenie konsekwencji interakcji farmakokinetycznych w badaniach *in vivo* jest bardzo istotne ze względu na coraz częstsze kojarzenie leków syntetycznych z lekami roślinnymi przez samych pacjentów.

PIŚMIENNICTWO

1. Rajnarayana K., Reddy M.S., Vidyasagar J., Kriszna D.R.: Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole. *Arzneimittelforschung* 2004; 54(2): 109-13.
2. DiCenzo. Shelton M., Jordan K., Koval C., Forrest A. et al: Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7):866-70.
3. van Erp. N.P.H., Baker S.D., Zhao M., Rudek M.A. et al: Effect of milk thistle (*Silybum marianum*) on the pharmacokinetics of irinotecan. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(21): 7800-6.

CHRYSANTHEMUM PARTHENIUM - BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA W LECZENIU MIGRENY

GAWRON-GZELLA A., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Chrysanthemum parthenium (L.) Bernh. - złocień maruna jest cenioną rośliną leczniczą, której liście (lub kwitnące ziele) stosowane są głównie w profilaktyce i leczeniu migrenowych bólów głowy, spowodowanych zmianami stężenia serotoniny we krwi. W lecznictwie ludowym, napary są także używane w bólach reumatycznych, gorączce i dolegliwościach żołądkowo-jelitowych. Działanie przeciwmigrenowe wynika z obecności w surowcu licznych laktonów seskwiterpenowych z grupy germakranolidów, reprezentowanych przez partenolid. W działaniu uczestniczą również monoterpenowe składniki olejku eterycznego oraz flawonoidy.

Wyciągi z liści złoczenia maruny hamują syntezę prostaglandyn, będących mediatorami bólu, gorączki, obrzęku oraz skurczu naczyń, występujących w migrenie. Mechanizm przeciwmigrenowego działania liści złoczenia maruny polega na hamowaniu biosyntezy fosfolipazy A_2 - będącej pierwszym etapem kaskady kwasu arachidonowego. Wyciągi z surowca powodują zmniejszenie częstości i nasilenia ataków migreny, ustąpienie towarzyszących im mdłości i nudności.

Długotrwałe stosowanie wyciągów, pomimo dużej aktywności biologicznej związków czynnych, nie powoduje objawów toksycznych. Nie zaobserwowano zmian w obrazie krwi, poziomie kreatyniny i elektrolitów, zmian w stężeniu cukru we krwi oraz enzymów wątrobowych, co podkreśla większość dostępnych monografii dla *Ch. parthenium*. Istnieją jednak nieliczne doniesienia, zwracające uwagę na możliwość nasilania działania przeciwzakrzepowego NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) przez wyciągi ze złoczenia maruny. W migrenowych bólach głowy często podaje się równolegle różne specyfiki przeciwbólowe, np. NLPZ (głównie aspirynę) oraz preparaty z *Ch. parthenium*. Przy równoczesnym stosowaniu tych leków może dochodzić do wystąpienia lub nasilenia krwawień, w tym w obrębie przewodu pokarmowego [1]. Zwiększone ryzyko powstania krwawień występuje również, podczas leczenia przeciwzakrzepowego warfaryną (acenokumarol) i równoczesnego łagodzenia bólów migrenowych wyciągami ze złoczenia maruny [2].

Szczegółowa interpretacja interakcji wyciągów z liści (ziela) *Ch. parthenium* jest trudna, ponieważ bazuje głównie na badaniach *in vitro*, badaniach na zwierzętach laboratoryjnych lub opisie indywidualnych pojedynczych przypadków.

Preparaty z liści lub ziela *Ch. parthenium* mogą powodować również zapalenie lub owrzodzenie jamy ustnej oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Partenolid ze względu na posiadaną egzocykliczną grupę metylenową, ulegającą sprzęganiu z grupami -SH białek, jest alergenem kontaktowym, powodującym występowanie dermatoz. Wyciągów ze złocienia maruny nie powinny, więc stosować osoby uczulone na rośliny z rodziny *Asteraceae*.

PIŚMIENNICTWO

1. Abebe W.: J. Clin. Pharm. Ther. 27, 391, 2002
2. Heck A.M. i in.: Am. J. Health. Syst. Pharm. 57, 1221, 2000.

SYNERGIZM SKŁADNIKÓW WYBRANYCH ROŚLIN Z SYNTETYCZNYMI, IMIDAZOLOWYMI LEKAMI PRZECIWGRZYBICZYMI

MODNICKI D., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji Collegium Medicum UMK, Bydgoszcz

Zakażenia grzybicze skóry i narządów wewnętrznych stanowią trudny problem leczniczy. W Polsce odnotowuje się wysoki odsetek zachorowań na grzybicę stóp i grzybicę paznokci. Groźniejsze skutki niosą ze sobą grzybice narządowe, czy układowe, będące zwykle wynikiem obniżonej odporności lub stosowania antybiotykoterapii oraz leków immunosupresyjnych.

W leczeniu zakażeń grzybami znalazły zastosowanie antybiotyki przeciwgrzybicze oraz pochodne imidazolu. Ketokonazol, szczególnie często stosowany lek z tej grupy, obarczony jest licznymi działaniami niepożądanymi, jak: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle i zawroty głowy, zmiany skórne, pancytopenia, uszkodzenia wątroby i niewydolność nadnerczy. Podczas kuracji ketokonazolem istnieje poważne ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji z astemizolem, cisaprydem i terfenadyną, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i alkoholem.

Według doniesień piśmiennictwa szereg składników roślin, działa hamująco na dermatofity. Jest ono relatywnie słabe, ale dostrzeżono korzystne z punktu widzenia terapeutycznego, interakcje *in vitro* ze stosowanymi jednocześnie pochodnymi imidazolu.

Zaobserwowano synergistyczny efekt przeciwgrzybowy niazolu, (Z)-1,3-bis(4-hydroksyfenilo)-1,4-pentadien, wyizolowanego z kłączy *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (*Anthericaceae*), z lekiem syntetycznym (mikonazolem, ketokonazolem, klotrimazolem) wobec *Candida albicans*. Synergizm działania wobec *C. albicans* obserwowano także przy jednoczesnym podawaniu wyciągu z soku mlecznego *Euphorbia characias* L. (*Euphorbiaceae*) z ketokonazolem.

Estragol (metylochawikol), będący izomerem anetolu, jest składnikiem olejków eterycznych z niektórych roślin rodziny Baldaszkowatych. Spotykany jest także u przedstawicieli rodziny Jasnotowate. Estragol stanowi dominujący składnik zieleń *Agastache rugosa* Kuntze (*Lamiaceae*). W badaniach *in vitro* wykazywał on słabe działanie fungistatyczne wobec *Candida albicans*, *C. tropicalis* i *C. utilis*. W połączeniu z ketokonazolem obserwowano synergistyczne działanie przeciwgrzybowe

wobec tych patogenów. Zarówno olejek eteryczny jak i estragol z *Agastache rugosa* wykazywały zbliżoną aktywność przeciwgrzybową wobec pięciu przedstawicieli rodzaju *Trichophyton sp.* Olejek eteryczny otrzymywany z *Pelargonium graveolens* L.'Her. (*Geraniaceae*), którego głównymi składnikami są: cytronelol i geraniol, w połączeniu z ketokonazolem, wykazywał synergistyczny efekt przeciwgrzybowy wobec *Trichophyton schoenleinii* i *T. soudanense* oraz *Aspergillus niger*.

Fracja lotna otrzymana w wyniku destylacji liści chińskiej odmiany czosnuku *Allium sativum* L. for. *pekinese* Prokhanov (*Alliaceae*), bogata w związki siarkowe, podawana łącznie z ketokonazolem wykazywał aktywność fungistatyczną wobec *Trichophyton rubrum*, *T. erinacei*, *T. soudanense*. Wobec *T. rubrum* efekt przeciwgrzybowy wykazują także olejki eteryczne z koreańskich gatunków: *Thymus quinquecostatus* Celak. i *Thymus magnus* (Nakai) Nakai (*Lamiaceae*). Zaobserwowano synergistyczny efekt łącznego podawania olejku z każdej z tych roślin z ketokonazolem.

Doniesienia piśmiennictwa dotyczące wyników badań *in vitro* łącznego podawania związków roślinnych ze znanymi, syntetycznymi lekami przeciwgrzybiczymi świadczą o synergizmie działania. Stosowanie takich połączeń, umożliwiłoby zwiększenie siły działania przeciwgrzybiczego dostępnych leków lub zmniejszenie ich dawki przy zachowaniu dotychczasowej skuteczności, co jest istotne w związku z licznymi działaniami niepożądanymi, jakie towarzyszą terapii pochodnymi imidazolu.

Wprowadzenie do lecznictwa skojarzonej terapii lekiem syntetycznym i lekiem roślinnym, wymaga prowadzenia dalszych badań, także w zakresie skuteczności ich działania *in vivo*.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo dostępne u autorów.

CZYNNIKI RYZYKA INTERAKCJI POMIĘDZY PREPARATAMI ROŚLINNYMI A LEKAMI SYNTETYCZNYMI WŚRÓD PACJENTÓW ZE ZDIAGNOZOWANĄ MIAŻDŻYCĄ NACZYŃ – OCENA WYNIKÓW BADANIA ANKIETOWEGO

OŻAROWSKI M. ¹, MROZIKIEWICZ P.M. ¹, OSZKINIS G.², MOTOWIDŁO K. ²

¹Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Preparaty ziołowe są często stosowane łącznie z lekami terapeutycznymi bez konsultacji z lekarzem. Sytuacja ta stwarza ryzyko zachodzenia interakcji pomiędzy preparatami roślinnymi a lekami syntetycznymi, które mogą wpływać na bezpieczeństwo farmakoterapii.

Celami pracy było oszacowanie poziomu narażenia na występowanie potencjalnych interakcji pomiędzy preparatami ziołowymi a lekami syntetycznymi, a także ocena czynników ryzyka interakcji wśród pacjentów ze zdiagnozowaną miażdżycą naczyń.

Materiały i metody: Kwestionariusz ankietowy zawierał pytania typu zamkniętego dotyczące stosowania preparatów ziołowych łącznie z przepisаныmi lekami wśród pacjentów (n=237, 71 kobiet) hospitalizowanych w Klinice Chirurgii Naczyń. Wszyscy pacjenci stosowali zalecane leki z różnych grup terapeutycznych.

Wyniki: Analiza badania ankietowego wykazała, że 38% (n=89) pacjentów stosowało leki syntetyczne łącznie z preparatami ziołowymi. Zarówno mężczyźni, jak i kobiety najczęściej stosowali oprócz farmakoterapii Sylimarol, Raphacholin C, Krople walerianowe, Urosept, preparaty na bazie Ginkgo biloba (Ginkgobil, Ginkofar) oraz Normosan i Nervosan. Grupa mężczyzn stosowała dodatkowo: Alax, preparaty na bazie czosnku (Alliofil, Tabletki z czosnku, Alitol), Xenna, Cynarex oraz Normosan. Oszacowano, że 16 kobiet (64%) oraz 44 mężczyzn (69%) (średnio 67.5%, n=60) stosowało w ostatnim czasie różne herbaty ziołowe [największe spożycie - herbata miętowa (22.5%), zielona herbata (16%) i herbata rumiankowa (10%)]. Ponadto 14.6% populacji przyjmowało dodatkowo leki uspokajające i nasenne. Analiza czynników ryzyka interakcji wykazała, że 35% pacjentów popijało leki herbatą, 44% paliło wyroby tytoniowe oraz 28% piło alkohol podczas stosowania terapii.

Wnioski: Na podstawie uzyskanych wyników badania ankietowego stwierdzono, że preparaty zawierające Ginkgo biloba (miłorząb dwuklapowy) oraz na bazie Allium sativum (czosnek pospolity) mogły wchodzić w interakcje z syntetycznymi antykoagulantami (preparaty kwasu acetylosalicylowego, preparaty tiklopidyny) z możliwym efektem synergicznym (zwiększenie działania antykoagulacyjnego). Ponadto preparaty na bazie Ginkgo biloba mogły zwiększać działanie pentoksyfilinu w przepływie krwi. Preparaty na bazie Allium sativum mogły dodatkowo potęgować osłabianie procesu powstawania blaszki miażdżycowej oraz obniżanie poziomu cholesterolu i triglicerydów indukowane lekami przeciwmiażdżycowymi (statyny). Urosept i herbatki ziołowe na drodze zwiększania diurezy mogły wywierać korzystny efekt w terapii nadciśnienia (interakcja z lekami hipotensyjnymi). Preparaty na bazie *Valeriana officinalis* (kozłek lekarski) mogły zwiększać efekt terapeutyczny leków syntetycznych (podobne mechanizmy działania). Natomiast leki roślinne, jak i herbatki ziołowe o działaniu przeczyszczającym stosowane przez długi okres mogły zmniejszać stężenie potasu we krwi oraz absorpcję leków i w ten sposób wchodzić w interakcję z lekiem Kaldyum.

Badanie wykazało, że populacja pacjentów jest narażona na zachodzenie potencjalnych interakcji oraz że 10-20% pacjentów stosujących preparaty ziołowe wraz z lekami syntetycznymi objętych jest największym ryzykiem interakcji.

Badania finansowane przez Komitet Badań Naukowych zgodnie z projektem 594/E-175/SBP/P-05 DWM 3/2004-2006 "Interakcje pomiędzy roślinnymi i syntetycznymi lekami korzyści i zagrożenia."

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PREPARATÓW ZAWIERAJĄCYCH RUTOZYD

CHANAJ J., MAREK P., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Tradycyjnie jesień i zima to okres wzmożonych zachorowań na wszelkiego rodzaju infekcje. Najczęściej o tej porze roku pacjenci poszukują skutecznych metod zapobiegania i leczenia przeziębień bądź też grypy. Wskazane, a niekiedy konieczne jest zastosowanie preparatów złożonych, zawierających składniki działające przeciwgorączkowo, przeciwkaszlowo oraz zmniejszające obrzęk śluzówki nosa. Powszechne są także tak zwane metody tradycyjne, w których zastosowanie znajdują: czosnek, cebula, miód, inhalacje ziołowe oraz picie naparów z kwiatów lipy, czarnego bzu i owoców maliny. Jednak coraz częściej pacjenci poszukują gotowych preparatów wzmacniających naturalne siły obronne organizmu. Najczęściej są to preparaty złożone, w których głównym czynnikiem aktywnym jest rutozyd należący do grupy flawonoidów.

Rutozyd (3-O-rutynozyd kwercetyny) na skalę przemysłową otrzymywany jest z pączków kwiatowych perełkowca japońskiego (*Sophora japonica* L., Fabaceae), zawierających 15-20% rutozydu, bądź na drodze syntezy. W lecznictwie rutozyd znalazł zastosowanie w stanach zwiększonej przepuszczalności i łamliwości naczyń krwionośnych, retinopatii cukrzycowej oraz w ostrym nieżycie błony śluzowej nosa. Należy jednak pamiętać, że związek tak popularny i uważany za bezpieczny, również może wykazywać interakcje z niektórymi lekami.

Badania naukowe dowiodły, iż rutozyd podawany dłużej niż cztery tygodnie nasila działanie leków obniżających ciśnienie krwi oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Niewątpliwie do najczęstszych interakcji dochodzi podczas równoczesnego stosowania preparatów przeciwgorączkowych i przeciwbólowych z preparatami zawierającymi rutozyd. Interakcja wynika z podobnego mechanizmu działania. Zarówno niesteroidowe leki przeciwzapalne jak i rutozyd hamują aktywność cyklooksygenazy prostaglandynowej, enzymu biorącego udział w przekształcaniu kwasu arachidonowego do cyklicznych nadtlenków, z których powstają prostaglandyny PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, czynniki indukujące stany zapalne.

Zaobserwowano również podobny mechanizm działania rutozydu z niektórymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi, związany z hamowaniem enzymu, odpowiedzialnego za przekształcenie angiotensyny I w angiotensynę II, co w przypadku długotrwałego zażywania rutozydu może doprowadzić do zwiększenia siły działania leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (I-ACE).

Stwierdzono także interakcję rutozydu z glikozydami nasercowymi. Jak wiadomo, dodatnie działanie inotropowe glikozydów nasercowych wiąże się ze wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Rutozyd hamuje napływ jonów wapniowych do komórek, utrudniając jednocześnie przechodzenie wapnia do reticulum sarkoplazmatycznego wewnątrz komórek, co może powodować zmniejszenie siły działania glikozydów nasercowych.

Jednak do najbardziej niebezpiecznych interakcji należy oddziaływanie rutozydu i kwasu askorbinowego z sulfonamidami oraz antybiotykami aminoglikozydowymi. Wiadomo, iż rutozyd poprzez unieczynnienie oksydazy kwasu askorbinowego nasila działanie witaminy C, która eliminowana jest przez nerki. Obniżone w ten sposób pH moczu może spowodować wytrącanie się sulfonamidów w postaci kryształów, uszkadzając nerki i przewody moczowe. W przypadku antybiotyków aminoglikozydowych, które wykazują najwyższą aktywność w środowisku zasadowym, osłabione zostanie ich działanie przeciwbakteryjne.

Warto pamiętać, iż równoczesne stosowanie wielu leków związane jest z możliwością wystąpienia interakcji.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo dostępne u autorów.

BADANIA AKTYWNOŚCI FARMAKOLOGICZNEJ EKSTRAKTÓW Z KORY WIERZBY Z UWZGLĘDNIENIEM ICH METABOLOMICZNEGO PROFILOWANIA ORAZ OCENY DOSTĘPNOŚCI FARMACEUTYCZNEJ

KRAUZE-BARANOWSKA M. ¹, SZNITOWSKA M. ², POBŁOCKA L. ¹, RADWAŃSKA A. ³, LIBROWSKI T. ⁴, KAWIAK A. ⁵, ŁOJKOWSKA E. ⁵

¹ Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Akademia Medyczna, Gdańsk

² Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Akademia Medyczna, Gdańsk

³ Katedra i Zakład Biofarmacji i Farmakodynamiki z Pracownią Farmakologiczną, Akademia Medyczna, Gdańsk

⁴ Katedra Biofarmacji i Farmakodynamiki, Collegium Biomedicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁵ Katedra Biotechnologii, Zakład Ochrony i Biotechnologii Roślin Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej, Gdańsk

Kora wierzby należy do popularnych i stosowanych od tysiącleci surowców o działaniu przeciwzapalnym, przeciwgorączkowym i przeciwbólowym. Aktywność farmakologiczna surowców leczniczych – kory pochodzącej z różnych gatunków wierzby m. in. wierzby białej – *Salix alba*, wierzby purpurowej *S. purpurea* oraz wierzby wawrzynkowej - *S. daphnoides* jest wiązana z obecnością związków salicylowych. Wyniki badań ostatnich lat - testów *in vitro* jak również eksperymentów *in vivo* wskazują na udział w efektach farmakologicznych również innych związków, przypuszczalnie o charakterze polifenoli. Celem podjętych badań była ocena wpływu składu chemicznego kory wierzby na efekty przeciwzapalne i przeciwbólne surowca, z uwzględnieniem obok związków salicylowych, innych prostych fenoli – m. in. kwasów fenolowych oraz pirokatechiny, a także polifenoli – chalkonów, flawanonów, katechiny oraz proantocyjanidyn. Przeprowadzono również badania aktywności cytotoksycznej i przeciwnowotworowej ekstraktów suchych i izolowanych z nich związków. Porównano dostępność farmaceutyczną związków czynnych ze sproszkowanego surowca – *S. purpurea* oraz ekstraktu suchego metodą farmakopealną. W badaniach chromatograficznych wykorzystano opracowany system dwuwymiarowej chromatografii cieczowej – 2D HPLC oraz 1D HPLC z detektorem

ELS a także wysokosprawną chromatografię cienkowarstwową – HPTLC. Efekt przeciwzapalny analizowano w teście karageninowym, badając wpływ ekstraktów na obrzęk łapy szczura. Efekt przeciwbólowy oceniano z użyciem analgezymetru. Najwyższą i jednocześnie zbliżoną aktywność przeciwzapalną wykazano dla ekstraktów suchych z kory wierzby purpurowej i wawrzynkowej, charakteryzujących się zbliżonym składem chemicznym w zakresie związków flawonoidowych i salicylowych. Aktywność przeciwbólowa obydwu ekstraktów była trzy- i cztero-krotnie wyższa od aktywności ekstraktu z kory *S. alba*, natomiast przeciwzapalna prawie dwukrotnie. W badaniach uwalniania, uzyskane profile dla ekstraktu suchego i sproszkowanego surowca były zbliżone, jakkolwiek % uwalniania dla większości związków z ekstraktu zawierał się w granicach 100, przy 70 % dla sproszkowanego surowca. Otrzymane wyniki badań fitochemicznych i farmakologicznych wskazują m. in. na możliwość wykorzystania jako surowca leczniczego kory jedynie dwóch gatunków wierzby, mianowicie *S. purpurea* i *S. daphnoides*.

BADANIA AKTYWNOŚCI CYTO- I GENOTOKSYCZNEJ EKSTRAKTÓW SUCHYCH Z KORY WIERZBY

KRAUZE-BARANOWSKA M.¹, POBŁOCKA-OLECH L.¹, KAWIAK A.², ŁOJKOWSKA E.²

¹Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych Akademii Medycznej, Gdańsk

²Katedra Biotechnologii, Zakład Ochrony i Biotechnologii Roślin Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej, Gdańsk

Analizowano aktywność cytotoksyczną i genotoksyczną ekstraktów suchych z kory wierzby *Salix purpurea*, *S. daphnoides* klon 1095 i *S. alba* klon 1100 oraz wyizolowanych związków: katechiny, izosalipurpozydu i jego estru p-kumarowego, naryngeniny i jej 5- oraz 7-O-glukozydów z grupy polifenoli oraz z grupy pochodnych prostych fenoli: kwasu salicylowego, salicyny, tremulacyny i pirokatechiny (pirokatecholu). W badaniach uwzględniono również mono- i diestry – daglezydy I i II, wyodrębnione z igieł gatunku *Pseudotsuga menziesii*.

Aktywność cytotoksyczną badano przy pomocy testu MTT w stosunku do 3 linii komórek nowotworowych: HL-60 (komórki białaczki promielocytarnej), HeLa (komórki ludzkiego raka szyjki macicy) i MDA MB468 (komórki ludzkiego raka piersi) analizując przeżywalność komórek [%] pod wpływem działania poszczególnych związków i ekstraktów z kory wierzby. Badania prowadzono wobec kontroli linii ludzkich fibroblastów skóry.

Dla badanych prób wykazano selektywną aktywność cytotoksyczną wobec linii komórek białaczki promielocytarnej (HL-60). Najwyższą aktywnością wśród badanych związków charakteryzowała się pirokatechina, dla której wartość IC_{50} wynosiła 2,5 $\mu\text{g/ml}$, a najniższą katechina ($IC_{50} = 55 \mu\text{g/ml}$). Jedynie kwas salicylowy posiadał aktywność także w stosunku do linii komórek ludzkiego raka szyjki macicy (HeLa). Natomiast salicyna nie posiadała aktywności cytotoksycznej w stosowanym zakresie stężeń (0-70 $\mu\text{g/ml}$) wobec żadnej z linii komórkowych.

Uwagę zwraca wpływ miejsca glukozydacji naryngeniny na aktywność cytotoksyczną związku. Dla 7-O-glukozydu naryngeniny wykazano niższą aktywność w porównaniu do aglikonu (35 $\mu\text{g/ml}$ i 25 $\mu\text{g/ml}$, odpowiednio), natomiast 5-O-glukozyd posiadał aktywność wyższą (20 $\mu\text{g/ml}$). Istotny wydaje się również wpływ estryfikacji kwasem fenolowym, jaki wykazano na przykładzie salicyny i tremulacyny oraz

izosalipurpozydu i jego estru p-kumarowego. W obu przypadkach obserwowano wzrost aktywności cytotoksycznej dla estrowych pochodnych. Potwierdzeniem tego faktu jest również wysoka wartość aktywności cytotoksycznej dwóch estrów, pochodnych 3-O-arabinofuranozydu kemferolu – daglezyjozydu I i II.

Z użyciem testu kometowego (*Single Cell Gel Electrophoresis* - SCGE) nie stwierdzono indukowania uszkodzenia DNA zarówno wobec poddanych analizie związków jak i ekstraktów suchych.

ZABIEGI CHIRURGICZNE I ZNIECZULENIE – CZY ISTNIEJE RYZYKO INTERAKCJI Z PRODUKTAMI ZIOŁOWYMI?

OŻAROWSKI M., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Zgodnie z opiniami ekspertów międzynarodowych organizacji ds. bezpieczeństwa terapii i leku roślinnego powinno się zwracać większą uwagę na problemy interakcji pomiędzy preparatami ziołowymi (dostępnymi na rynku OTC) a farmakoterapią stosowaną okołooperacyjnie i w anestezjologii w celu optymalizacji spodziewanego efektu farmakologicznego i zwiększenia bezpieczeństwa pacjenta w szeroko pojętej opiece medycznej.

Według danych Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologów (1999) 17.4% pacjentów przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi zażywało leki ziołowe na bazie *Ginkgo biloba* (32.4%), *Panax ginseng* (26.5%) oraz *Allium sativum* (26.5%) [Larkin, 1999]. Tsen i współpracownicy [Tsen et al., 2000] oszacowali, że 22% pacjentów chirurgicznych zażywało preparaty ziołowe, natomiast podobne badania przeprowadzone przez Kayne [Kayne et al., 2000] wykazały, że takich osób było 32%. W naszej pracy podjęliśmy próbę podsumowania oraz przeprowadzenia krytycznej analizy doniesień o tego rodzaju interakcjach ze zwróceniem szczególnej uwagi na interakcje preparatów ziołowych z anestetykami oraz lekami antykoagulacyjnymi. Znieczulenie przedoperacyjne jest w dużej mierze procesem farmakologicznym zależnym od dawki. Przed procedurą znieczulenia pacjenci poddawani są wcześniej premedykacji, która włącza leki o różnych mechanizmach farmakologicznej aktywności w centralnym układzie nerwowym (CUN) (opioidy, anksjolityki, neuroleptyki, adreno- i cholinolityki oraz leki przeciwhistaminowe). Niektóre leki roślinne oraz biologicznie czynne związki będące składnikami suplementów diety mogą interferować z tymi lekami syntetycznymi, a także dożylnymi i wziewnymi anestetykami. Te interakcje lekowe mogą przebiegać z zaangażowaniem różnych mechanizmów: poprzez wiązanie z receptorami w CUN, powinowactwo do płytek krwi, a także poprzez wpływ na przepuszczalność bariery krew-mózg oraz na aktywność enzymów rodziny cytochromu P450.

Wykazano w licznych przeglądach bibliograficznych, że w praktyce chirurgicznej istnieją przypadki interakcji pomiędzy tymi lekami.

Liczne wyniki badań wykazały, że *Valeriana officinalis* oraz *Piper methysticum* mogły zwiększać i wydłużać aktywność leków znieczulających poprzez modulację neuroprzekaznictwa GABA-ergicznego. Inne obserwacje wykazały, że *Ephedra sinica*, *Hypericum perforatum* oraz *Ginkgo biloba* mogą wchodzić w interakcje z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO). Istnieje również kilka leków roślinnych zawierających w swoim składzie związki pochodne kumaryny, które posiadają właściwości powodowania krwawień poprzez hamowanie wytwarzania lub funkcji płytek krwi. Zgłoszono kilka przypadków interakcji leków roślinnych zawierających przetwory z *Allium sativum*, *Ginkgo biloba*, *Zingiber officinalis*, *Panax ginseng* z warfaryną i innymi lekami antykoagulacyjnymi. Ponadto roślinami mogącymi zwiększać ryzyko krwawień są m.in.: *Angelica sinensis*, *Salvia miltiorrhiza*, *Tanacetum parthenium*, *Glycyrrhiza glabra* [Heck i wsp., 2000].

Interakcje tego rodzaju mogły być przyczyną krwawień pooperacyjnych. Badania kliniczne wykazały również, że *Hypericum perforatum* może powodować zmniejszenie antykoagulacyjnej aktywności warfaryny poprzez indukcję CYP2C9. Natomiast sok z grapefruta zmniejszając aktywność CYP3A4 może zwiększać biodostępność i maksymalne stężenie w osoczu leków pochodnych benzodiazepiny oraz leków stosowanych w terapii nadciśnienia (felodypina, nitrendypina, nimodypina, werapamil) [Fuhr, 1998].

Pacjenci przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, stomatologicznym lub inną interwencją o charakterze inwazyjnym powinni przerwać 2 tygodnie przed planowanym zabiegiem stosowanie leków ziołowych wywołujących efekt przeciwkrzepowy. Możliwość zachodzenia interakcji pomiędzy ziołami a lekami anestetycznymi nie powinna być pomijana podczas diagnostyki różnicowej dokonywanej przed interwencją chirurgiczną. Wywiad lekarski powinien uwzględniać także pytania o stosowanie leków roślinnych. Istnieje zatem potrzeba przeprowadzania dodatkowych badań klinicznych w celu zbadania reakcji leków anestetycznych na powszechnie stosowane leki roślinne oraz nutraceutyki, a także konieczność określenia bezpiecznej dawki dla roślinnych substancji biologicznie czynnych oraz ekstraktów ziołowych w celu optymalizacji spodziewanego efektu farmakologicznego i i zwiększenia bezpieczeństwa pacjenta w szeroko pojętej opiece medycznej.

Badania finansowane przez Komitet Badań Naukowych zgodnie z projektem: 594/E-175/SPB/P-05DWM 3/2004-2006 "Interakcje pomiędzy roślinnymi i syntetycznymi lekami – korzyści i zagrożenia".

PIŚMIENNICTWO

1. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J.Clin.Pharm. Therap.*, 2002;27:391-401.
2. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice. *Drug Safety*, 1998;18(4):251-72.
3. Heck AM, DeWitt B, Lukes A. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am.J.Health-Syst. Pharm.*, 2000;57:1221-30.
4. Hodges PJ, Kam PCA. The peri-operative implications of herbal medicines. *Anaesthesia*, 2002;57:889-899.

5. Kayne AD, Clarke RC, Sabar R, et al. Herbal medications: current trends in anesthesiology practice – a hospital survey. *J. Clin. Anesth.*, 2000;12:468-71.
6. Larkin M. Surgery patients at risk for herb-anaesthesia interactions. *Lancet* 1999;354:1362.
7. Lyons TR. Herbal medicines and possible anesthesia interactions. *AANA*, 2002;70(1):47-51.
8. Sabar R, Kaye AD, Frost EAM. Perioperative considerations for the patients on herbal medicines. *M.E.J.Anesth.*, 2001;16(3):287-314.
9. Skinner CM, Rangasami J. Preoperative use of herbal medicines: a patient survey. *Br.J.Anaesth.*, 2002;89:792-5.
10. Tsen LC, Segal S, Pothier M, Bader AM. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology*, 2000;93:148-51.

BADANIA CYTOTOKSYCZNOŚCI EKSTRAKTÓW RODZAJU *SALIX*

KAWIAK A.¹, GUCWA M.², PIĘKOSZ-GRABOWSKA K.², NADWORNA B.²,
ŁOJKOWSKA E.¹, OCHOCKA J.R.²

¹Katedra Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej AMG, Gdańsk

²Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej, Gdańsk

W rodzaju *Salix* występuje kilka grup związków czynnych, z których najlepiej poznane są glikozydy fenolowe. Interesujące wyniki uzyskano w pracy dotyczącej badań aktywności cytotoksycznej ekstraktów z liści wierzby *Salix saf-saf* w stosunku do komórek ostrej białaczki szpikowej (AML) [1]. Najwyższy stopień destrukcji względem komórek AML uzyskano w przypadku frakcji, ekstrahowanych polarnymi rozpuszczalnikami. Po 24-godzinnej inkubacji *in vitro*, ekstrakty powodowały śmierć większości blastycznych komórek ostrej białaczki szpikowej (73,8%).

Celem niniejszej pracy była analiza aktywności cytotoksycznej, przy zastosowaniu testu MTT, ekstraktów z kory wierzby w stosunku do linii komórkowej HL-60 (komórki białaczki promielocytarnej).

Analizowano komercyjnie dostępną korę wierzby oraz następujące gatunki rodzaju *Salix*: *S. alba*, *S. daphnoides*, *S. dasyclados*, *S. fragilis*, *S. herbacea*, *S. purpurea*, *S. triandra* oraz hybrydy *S. purpurea* x *S. daphnoides*, *S. viminalis* x *S. amygdalina*, jak również hybrydy *S. rubra* i *S. triandra* z nieokreślonymi gatunkami *Salix* (*X* x *S. rubra* i *X* x *S. triandra*).

Najwyższą aktywność cytotoksyczną względem linii komórek HL-60 wykazywał ekstrakt hybrydy *S. purpurea* x *S. daphnoides* oraz ekstrakt surowca handlowego firmy FLOS o nieznanym składzie gatunkowym kory wierzby.

Nie znaleziono zależności wprost proporcjonalnej pomiędzy zawartością salicyny w ekstraktach i ich aktywnością cytotoksyczną.

PIŚMIENNICTWO

1. El-Shemy H.A., Aboul-Enein A.M., Aboul-Enein M.I., Issa S.I., Fujita K., The effect of willow leaf extracts on human leukemic cells *in vitro*., *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 36 (2003) 387-389.

WPLYW TERAPII SKOJARZONEJ STATYNAMI I PREPARATAMI POCHODZENIA ROŚLINNEGO NA PROFIL LIPIDOWY U CHORYCH Z HYPERLIPIDEMIĄ ORAZ MOŻLIWE INTERAKCJE I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

RUSZKIEWICZ C.

Studium Doktoranckie, Śląska Akademia Medyczna w Katowicach, Wydział Farmaceutyczny i Oddział Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej i Ziolarstwa, Sosnowiec

Wysoki poziom cholesterolu jest istotnym czynnikiem związanym z indukcją i rozwojem miażdżycy u człowieka. W wielu badaniach udowodniono, że miażdżycy jest przyczyną zwiększonej śmiertelności w wyniku zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Oprócz wysokiego poziomu cholesterolu w indukcji miażdżycy biorą udział również takie czynniki jak cukrzyca, nadciśnienie, hyperhomocysteinemia, przewlekły stan zapalny, palenie tytoniu czy też stres oksydacyjny.

Udowodniono, że terapia obniżająca podwyższony poziom cholesterolu zmniejsza jednocześnie ryzyko wystąpienia ostrych zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym. Podstawowymi lekami obniżającymi podwyższony poziom cholesterolu (głównie frakcji LDL-cholesterolu) są statyny (leki z grupy inhibitorów HMG-CoA). Ich korzystne działanie w miażdżycy jest związane nie tylko z obniżeniem poziomu cholesterolu lecz również z działaniem przeciwkrzepliwym i przeciwzapalnym, co ma się wiązać między innymi z działaniem stabilizującym płytkę miażdżycową. U pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i znacznymi zaburzeniami gospodarki lipidowej konieczne staje się stosowanie terapii skojarzonej z użyciem statyn (obniżających poziom LDL-cholesterolu) i leków z grupy fibratów (działających głównie obniżająco na poziom trójglicerydów we krwi). Jest to postępowanie skuteczne, jednakże synergia tak silnie działających leków hypolipemizujących nierzadko prowadzi do działań niepożądanych.

W terapii hypercholesterolemii od dawna stosowane są również preparaty pochodzenia roślinnego (m.in. ekstrakty czosnku, lecytyna sojowa, flawonoidy sojowe), a ich ukierunkowane działanie farmakologiczne zostało potwierdzone doniesieniami naukowymi. Są to preparaty o słabszym działaniu hypolipemizującym lecz pozbawione niemal całkowicie działań ubocznych. Aktualnie prowadzone badania mogą wykazać realną skuteczność terapii skojarzonej statynami

oraz preparatami pochodzenia roślinnego w leczeniu hiperlipidemii u osób dorosłych w porównaniu z efektami standardowej monoterapii statynami, obecność lub brak istotnych interakcji czy działań niepożądanych. Możliwe, że stosowanie takiego modelu terapii skojarzonej pozwoli na zredukowanie dawki stosowanych statyn przy zachowaniu właściwej skuteczności terapeutycznej.

Jest bardzo prawdopodobne, że działanie synergistyczne przy równoległym stosowaniu w terapii skojarzonej statyn i wybranych preparatów pochodzenia roślinnego – środków o udowodnionym działaniu regulującym gospodarkę lipidową ustroju umożliwia skuteczne leczenie i uzasadnia podjęcie takiej terapii.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA PREPARATÓW ZAWIERAJĄCYCH PRZETWORY Z JEŻÓWEK – SYSTEMATYCZNA ANALIZA INTERAKCJI I DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH

OŻAROWSKI M.¹, DUBIEL A.¹, NIEWIŃSKI P.², MŚCISZ A.¹, MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹Institut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

Przetwory z jeżówek należą do preparatów najczęściej stosowanych w fitoterapii chorób infekcyjnych. Rodzaj *Echinacea* obejmuje rośliny zielne, wieloletnie, wywodzące się z Ameryki Północnej (trzy gatunki: Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), Jeżówka wąskolistna (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell.) i Jeżówka biała (*Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt.), które znalazły zastosowanie w medycynie. Większość przeprowadzanych obecnie badań wskazuje na działanie immunomodulujące jeżówek. Wykazano, że *Echinacea* wpływa na wzrost produkcji czynnika martwicy nowotworów α przez makrofagi, interleukiny-1 oraz interferonu β_2 . We współczesnej medycynie *Echinacea* znalazła zastosowanie w leczeniu i zapobieganiu chorobom infekcyjnym. Podawanie dorosłym preparatów z jeżówką, szczególnie już po pierwszych objawach zachorowania, może zmniejszyć czas trwania infekcji górnych dróg oddechowych oraz złagodzić objawy.

W ostatnich latach eksperci międzynarodowych organizacji ds. bezpieczeństwa farmakoterapii i leku roślinnego zwracają uwagę na możliwość zachodzenia interakcji pomiędzy lekami syntetycznymi a preparatami ziołowymi zawierającymi związki aktywne farmakologicznie. Chociaż preparaty zawierające jeżówki są na ogół dobrze tolerowane przez organizm, należy ze szczególną uwagą określić profil bezpieczeństwa danego produktu oraz uwzględnić jego wpływ na potencjalne interakcje.

W literaturze dostępne są doniesienia o reakcjach alergicznych na rodzaj *Echinacea* (rodzina *Asteraceae*). Znane są przypadki uczuleniowych reakcji skórnych oraz pojedyncze raporty reakcji anafilaktycznej. Istnieje konieczność przeprowadzenia dodatkowych badań w celu wyjaśnienia nadwrażliwości z udziałem IgE po produktach zawierających przetwory *Echinacea spp.* Z wielu prac przeglądowych wynika, iż oprócz dermatologicznych działań niepożądanych (7.1%) spotykane są również dolegliwości żołądkowo-jelitowe (głównie nudności i wymioty, <1%) oraz

zaburzenia ze strony układu nerwowego. Zbyt intensywna i długotrwała stymulacja układu odpornościowego preparatami z jeżówką może wywołać efekt odwrotny – immunosupresję. Według WHO-UMC Collaborating Centre for International Drug Monitoring podaje, że do 2004r. zgłoszonych było 259 przypadków z 70 krajów opisujących 537 działań niepożądanych. UK Committee on Safety of Medicines (CSM, London) podaje, że w okresie od VII 1963r. do VI 2004r. zgłoszono 34 przypadki opisujące 64 działania niepożądane. Natomiast Według Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (VII 1996 – IX 1997) zaobserwowano 11 przypadków, a zgodnie z danymi zgromadzonymi w Health Canada's Adverse Drug Reaction Database (1965 – 2005) zgłoszono 13 podejrzeń interakcji z lekami. Najczęściej brane są pod uwagę interakcje przetworów jeżówek z Disulfiramem, z Ekonazolem, antybiotykami (np. Amoksyliny), lekami immunosupresyjnymi oraz glikokortykosteroidami oraz z preparatami immunostymulującymi.

Z systematycznego przeglądu literatury wynika, że przeprowadzono do tej pory niewiele badań poświęconych oddziaływaniom przetworów *Echinacea spp.* na rodzinę cytochromu P450. Badania *in vitro* wykazały, iż preparaty otrzymane z jeżówek (*E. angustifolia* - korzenie + *E. purpurea* - korzenie i ziele; 1:1, 55% etanol; 10 ml) umiarkowanie hamowały aktywność CYP3A4, podobnie jak echinakozyd, natomiast kwas cykoriowy wykazywał słabszy efekt w tym zakresie. Inne badanie kliniczne wykazało, że ekstrakt otrzymany z całej *E. purpurea* (13.7 mg kwas cychorynowy; dawkowanie: 800 mg 2x dziennie/28 dni) nie wykazał znaczącego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4.

Interakcje przetworów z jeżówek z lekami syntetycznymi oraz suplementami diety nie są do końca zbadane i naukowo wyjaśnione. Według ekspertów komisji ESCOP oraz Komisji E brakuje danych potwierdzających zachodzenie interakcji z lekami. Jednakże w celu minimalizowania ryzyka działań niepożądanych zalecane jest branie pod uwagę teoretycznych interakcji szczególnie przy stosowaniu preparatów zawierających przetwory z jeżówek łącznie z lekami syntetycznymi i suplementami diety.

Badania finansowane przez Komitet Badań Naukowych zgodnie z projektem 594/E-175/SBP/P-05 DWM 3/2004-2006 "Interakcje pomiędzy roślinnymi i syntetycznymi lekami korzyści i zagrożenia."

PIŚMIENNICTWO

1. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, Desai M, Miller M, Hall SD. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(1):89-100.
2. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, Khan IA, Edwards DJ, Shah A. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(5):428-40.
3. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000;7(4):273-82.
4. Basch E, Ulbricht C, Basch S, Dalton S, Ernst E, Foppa I, Szapary P, Tiffany N, Orlando CW, Vora M. An

- evidence-based systemic review Echinacea *E. angustifolia* DC, *E. pallida*, *E. purpurea* by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(2):57-88.
5. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF. Drug Interactions Handbook. A complete guide to cytochrome P450 enzyme substrates, inducers, and inhibitors. The new standard for evaluating drug and herbal interactions.. 2nd edition, Lexi-Comp, Inc, Hudson, Ohio, 2004.
 6. Coeugnet E, Kuhnast R. Rezidivierende candidiasis. *Therapiewoche* 1986;36:3352-3358.
 7. Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(8):929-54.

BADANIA TOKSYKOLOGICZNE, FARMAKOLOGICZNE I MIKROBIOLOGICZNE WYCIĄGÓW Z KŁĄCZY *RHODIOLA ROSEA*, *R. KIRILOWII* I *R. QUADRIFIDA*

KĘDZIA B.¹, FURMANOWA M.², KRAJEWSKA-PATAN A.¹, HOŁDERNA-KĘDZIA E.¹, MŚCISZ¹ A., WÓJCIK J.¹, BUCHWALD W.¹, MROZIKIEWICZ P.M.¹

¹Institut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

²Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Akademii Medycznej, Warszawa

Celem badań było określenie bezpieczeństwa stosowania wyciągu otrzymanego z kłączy *Rhodiola rosea* oraz właściwości adaptogennych i działania przeciwdrobnoustrojowego wyciągów z *R. rosea*, *R. Kirilowii* i *R. quadrifida*.

Opracowanie obejmuje prace wykonane w latach 1997-2006 w ramach tematów planowych: 23/97 [1], 13/ZM/05 [2] oraz grantów 4P05 F036 17p.1 [3] i PBZ-KBN-092/P05/2003 [4].

Badania toksykologiczne wyciągu z kłączy *Rhodiola rosea* świadczą o niskiej toksyczności ostrej ($LD_{50}=5$ g/kg m.c.) i o braku szkodliwego oddziaływania w badaniach toksyczności podprzewlekłej (6-tygodniowej) dla zwierząt doświadczalnych.

Wyciągi z *R. rosea*, *R. Kirilowii* i *R. quadrifida* odznaczają się działaniem adaptogennym, co potwierdzają testy farmakologiczne odnośnie działania immunostymulującego, uspokajającego, podwyższania wytrzymałości fizycznej, zwiększania zdolności uczenia się i zapamiętywania oraz działania przeciwutleniającego. Z kolei wyciągi z *R. rosea* i *R. Kirilowii* nie wykazywały działania przeciwmutagennego.

Stwierdzono, że wyciągi z *R. rosea*, *R. Kirilowii* i *R. quadrifida* wykazują szerokie spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego, obejmujące zarówno bakterie Gram-dodatnie, bakterie Gram-ujemne, grzyby drożdżoidalne, grzyby pleśniowe, jak i dermatofity. Najmniejsze stężenia hamujące wzrost badanych drobnoustrojów (MIC) mieściły się w granicach 0,5-20 mg/ml.

Na podstawie przeprowadzonych badań można sugerować wykorzystanie wyciągów z kłączy *R. rosea*, *R. Kirilowii* i *R. quadrifida* do wytwarzania preparatów o działaniu adaptogennym, a także preparatów dermatologicznych do leczenia schorzeń o etiologii drobnoustrojowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Temat planowy nr 23/97. Ocena biologiczna działania adaptogennego surowców zielarskich. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich. Poznań 1997-1999.
2. Temat planowy nr 13/ZM/05. Ocena wybranych surowców zielarskich o wartościach mutagennych. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich. Poznań 2005-52006.
3. Grant nr 4P05 F036 17p.1. Chemiczno-farmakologiczne badania frakcji biologicznie czynnych z różeńca górskiego (*Rhodiola rosea* L.) otrzymanych z surowca wyprodukowanego *in vitro* i *in vivo*. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich. Poznań 1999-2002.
4. Grant nr PBZ-KBN-092/P05/2003. Poszukiwanie nowych źródeł produktów naturalnych o aktywności biologicznej: przeciwdrobnoustrojowej, przeciwzapalnej, przeciwutleniającej i cytostatycznej – pozyskiwanych z wybranych gatunków roślin z hodowli *in vivo* i *in vitro*, z wykorzystaniem metod biotechnologicznych. Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich (częściowo). Poznań 2003-2006.

Praca była dofinansowana przez Komitet Badań Naukowych – grant nr PBZ-KBN-092/P05/2003.

OKREŚLENIE DZIAŁANIA CYTOTOKSYCZNEGO *IN VITRO* EKSTRAKTÓW
POLYGONATUM MULTIFLORUM ORAZ *PARIS QUADRIFOLIA* NA WYBRANYCH
LINIACH KOMÓRKOWYCH – LUDZKICH FIBROBLASTACH SKÓRY,
KOMÓRKACH RAKA SZYJKI MACICY (HELA) ORAZ KOMÓRKACH BIAŁACZKI
SZPIKOWEJ (HL-60)

STEFANOWICZ-HAJDUK J.², KAWIAK A.¹, ŁOJKOWSKA E.¹, OCHOCKA J. R.²

¹Katedra Biotechnologii Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Akademii Medycznej AMG

²Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Hallera 107, 80-416

Polygonatum multiflorum – kokoryczka wielokwiatowa oraz *Paris quadrifolia* – czworolist pospolity występują na terenie Polski i należą do roślin z klasy jednoliściennych (*Monocotyledones*). Zawierają saponiny steroidowe – a wśród nich diosgeninę, która występuje u kokoryczki oraz pennogeninę obecną w czworoliscie. Oba wymienione związki, wyizolowane z innych gatunków roślin wykazały aktywność cytotoksyczną w stosunku do różnych linii komórek nowotworowych [1, 2]. W przypadku *Polygonatum multiflorum* oraz *Paris quadrifolia* nie ma jak do tej pory w literaturze żadnych informacji dotyczących aktywności cytotoksycznej ekstraktów czy też związków wyizolowanych ze wspomnianych roślin.

Podjęte w niniejszej pracy badania dotyczą określenia efektu cytotoksycznego *in vitro* sporządzonych ekstraktów dwóch gatunków na wybranych liniach komórkowych: ludzkich fibroblastach skóry, komórkach HeLa – komórkach raka szyjki macicy oraz HL-60 – komórkach linii białaczkowej. Ekstrakty wykonano metodą maceracji etanolowej, a po wysuszeniu wykonano z nich wodne roztwory, które badano na wymienionych liniach komórkowych z użyciem testu MTT oraz spektrofotometru. Ekstrakty czworolistu pospolitego wykazały znaczne i selektywne działanie cytotoksyczne wobec komórek HL-60 (50%-ową przeżywalność komórek zaobserwowano przy stężeniu ekstraktu równym 150 µg/ml; wraz ze wzrostem stężenia roztworu przeżywalność w dalszym ciągu malała). Ekstrakty kokoryczki wielokwiatowej nie spowodowały natomiast wyraźnego wzrostu śmiertelności komórek żadnej z wymienionych linii. Otrzymane wyniki skłaniają do podjęcia dalszych badań związanych z frakcjonowaniem ekstraktu *Paris quadrifolia* oraz wyizolowaniem związków odpowiedzialnych za powyższy efekt cytotoksyczny.

PIŚMIENNICTWO

1. Raju J, Patlolla J.M.R, Swamy M.V, Rao C.V. Diosgenin, a steroid saponin of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek), inhibits azoxymethane - induced aberrant crypt foci formation in F344 rats and induces apoptosis in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (8): 1392-8.
2. Woo E, Kim J.M, Kim H.J, Yoon S.H, Park H. A cytotoxic pennogenin glucoside from *Majanthemum dilatatum*. *Planta Med* 1998; 64: 466-8.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OWOCÓW ŻURAWINY

WITKOWSKA BANASZCZAK E., BYLKA W.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Owoce żurawiny (*Vaccinium macrocarpon*, *V. oxycoccus*) wykorzystywane są głównie w celu wspomagania leczenia infekcji dróg moczowych, ze względu na zdolność hamowania adhezji oraz wzrostu uropatogennych bakterii, głównie *Escherichia coli*, zmniejszania stanów zapalnych, obrzęków w drogach moczowych. Z wysoką zawartością polifenoli wiązane jest hamowanie oksydacji LDL stwierdzone *in vitro* oraz działanie antyproliferacyjne wykazane w badaniach na liniach ludzkich komórek rakowych jamy ustnej, prostaty, jelita grubego, a także przeciwrzodowe w skutek hamowania adhezji *Helicobacter pylori* do błony śluzowej żołądka.

Owoce żurawiny wielkoowocowej zawierają antocyjany: glikozydy cyjanidyny i peonidyny; flawonoidy: mirycetynę, kwercetynę i kemferol i ich glikozydy; kwasy fenolowe: chlorogenowy, *p*-kumarowy, rozmarynowy, benzoesowy, salicylowy; proantocyjanidyny, jak: procyjanidynę B2, A2, tetra i pentamery 2,3-*cis*-procyjanidyn typu B połączonych C-4→C-8 z zewnętrzną cząsteczką procyjanidyny A2; triterpeny: kwas ursolowy i oleanolowy również podstawione kwasem hydroksycynamnowym, węglowodany, kwasy alifatyczne, witaminę C.

Wątpliwości odnośnie bezpieczeństwa stosowania soku żurawinowego wyniknęły z opisanych, wprawdzie nielicznych, przypadków klinicznych, o potęgowaniu przez sok działania przeciwzakrzepowego warfaryny, np. indeks INR wzrastał po 2-3 dniowym podawaniu 2l soku/dziennie (INR=10). Mogło to wskazywać, że składniki soku żurawinowego hamują aktywność CYP2C9- izoenzymu cytochromu P450, odpowiedzialnego za metabolizm *S*-warfaryny - aktywnego enancjomeru racematu warfaryny. W celu potwierdzenia tych przypuszczeń prowadzono badania *in vitro* oraz badania kliniczne w modelu z zastosowaniem flurbiprofenu, a jako preparat referencyjny flukonazolu. Wprawdzie wyniki badań *in vitro* wskazywały na pewne obniżenie aktywności enzymu CYP2C9, w badaniach klinicznych okazało się, że sok żurawinowy nie zmieniał klirensu flurbiprofenu metabolizownego podobnie jak warfaryna, za pośrednictwem CYP2C9. Stąd przypuszcza się, że zwiększenie działania warfaryny nie było spowodowane sokiem żurawinowym, chociaż autorzy, nie wykluczają jego *p*-płytkowej aktywności, podobnie jak resweratrolu, czy flawonoidów.

Żurawina ze względu na wysoką zawartość polifenoli teoretycznie mogłaby hamować aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P 450 i aktywność glikoproteiny P. Prowadzone kolejne badania miały na celu określenie wpływu soku żurawinowego na farmakokinetykę cyklosporyny - substratu dla CYP3A4 i P-gp. Wyniki tych prac wskazują, że stosowanie cyklosporyny łącznie ze szklanką soku żurawinowego nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny, w przeciwieństwie do soków z niektórych owoców cytrusowych, np. soku grejfrutowego, soku z owoców pomelo, po podaniu których znacząco wzrastała biodostępność cyklosporyny.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo u autorów

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA PRZETWORÓW Z NASION KASZTANOWCA ZWYCZAJNEGO

DUDEK M., MATŁAWSKA I.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Przewlekła niewydolność żylna występuje u ok. 10–15% dorosłych mężczyzn i u ok. 20–25% kobiet populacji europejskiej, a blisko połowa dorosłej populacji skarży się na uczucie ciężkości nóg, nocne kurcze łydek, obrzęki wokół kostek i teleangiektazje na nogach.

W terapii chorób naczyniowych dużą rolę odgrywają wyciągi z nasion kasztanowca zwyczajnego (*Aesculus hippocastanum* L.), zawierające przede wszystkim saponozydy, a także izolowany z nich główny związek saponozydowy β -escyna.

β -escyna wykazuje właściwości przeciwzapalne, przeciwobrzękowe, zmniejsza przepuszczalność, zwiększa elastyczność ścian naczyń krwionośnych, usprawnia krążenie limfatyczno-żylne. Wykazuje również słabe właściwości przeciwegagacyjne, przeciwdziała tworzeniu się zakrzepów wewnątrznaczyniowych.

Preparaty zawierające wyciąg z nasion (HCSE) lub escynę są na ogół dobrze tolerowane. Sporadyczne działania niepożądane (ok. 0,9-3%) takie jak: nudności, wymioty, związane są głównie z drażniącym wpływem saponin na błonę śluzową żołądka.

Stwierdzono również pojedyncze przypadki nefrotoksyczności u chorych otrzymujących wysokie dawki escyny. U pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę dobową 340 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. nie stwierdzono zaburzeń w pracy nerek, przy podaniu 360 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. wystąpiła umiarkowana niewydolność, a przy 510 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. ostra niewydolność nerek.

Odnotowano również sporadyczne przypadki pogorszenia funkcji wątroby. Po 17 dniach podawania domięśniowo HCSE pojawiły się łagodne nieprawidłowości w funkcjach wątroby, a po 60 dniach wystąpiła żółtaczką cholestatyczna, spowodowana lekozależnym uszkodzeniem wątroby.

Zaobserwowano także wystąpienie kontaktowej alergii skórnej, związane prawdopodobnie z obecnością kumaryn, głównie eskuliny.

Stwierdzono również wystąpienie astmy zawodowej u pacjenta pracującego w przemyśle farmaceutycznym, który miał kontakt z escyną. Dokładny patomechanizm choroby nie został wyjaśniony.

Interakcję może spowodować równoczesne podawania HCSE lub escyny z niektórymi lekami syntetycznymi.

Escyna, ze względu na silne wiązanie się z albuminami osocza, może wypierać z połączeń inne leki, potęgując ich działanie oraz zwiększać ich toksyczność. Opisano przypadek ostrej niewydolności nerek po łącznym podaniu gentamycyny i β -escyny.

HCSE i escyna, ze względu na działanie hamujące agregację płytek krwi, nie powinny być stosowane z innymi lekami o podobnym działaniu: kwasem acetylosalicylowym, warfaryną, tiklopidyną, klopidogrelem, pentoksyfiliną, heparyną. Równoczesne przyjmowanie tych leków z HCSE lub escyną może potęgować ryzyko wystąpienia krwawień.

W związku z faktem, iż przetwory z nasion kasztanowca są bardzo szeroko stosowane, a powyższe przykłady zarówno działań ubocznych jak i interakcji są odosobnione, należy uznać, iż są one bezpieczne w zalecanych dawkach terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

Piśmiennictwo u autorów

ROŚLINY LECZNICZE WSPOMAGAJĄCE TERAPIĘ CHORÓB NEURODEGENERACYJNYCH – KWESTIA INTERAKCJI FARMAKOLOGICZNYCH

OŻAROWSKI M., MROZIKIEWICZ P.M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Starzenie się populacji ludzkiej w korelacji z czynnikami środowiskowymi i genetycznymi stwarza zwiększone ryzyko występowania zaburzeń centralnego układu nerwowego (CUN). Te biologiczne czynniki ryzyka mogą prowadzić do śmierci komórek nerwowych oraz przyczynić się do patogenezy chorób: Parkinsona (PD), Alzheimerera (AD), Picka, Huntingtona (i innych). Odsetek osób z chorobami neurodegeneracyjnymi wyraźnie wzrasta w populacji ludzi starszych powyżej 65 roku życia. Aktywna prewencja staje się ważnym krokiem do zapewnienia dobrej jakości życia. Związki pochodzenia roślinnego zawarte w naszej diecie mogą odgrywać rolę w łagodzeniu dysfunkcji centralnego układu nerwowego (CUN). Ludzie starsi coraz częściej stosują leki ziołowe jako kosuplementację konwencjonalnej farmakoterapii chorób CUN. Zwraca się jednak uwagę na wzrastające samoleczenie i występowanie polipragmazji często bez konsultacji z lekarzem. Te zjawiska stwarzają ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, korzystnych lub negatywnych interakcji lekowych lub interakcji pomiędzy ziołami, składnikami żywności a lekami. Liczne prace przeglądowe wskazują na zachodzenia interakcji lekowych i ich znaczenie w jakości farmakoterapii.

Wykazano, że kilka związków biologicznie czynnych pochodzenia roślinnego posiada podobne mechanizmy farmakologicznej aktywności do działania leków syntetycznych, między innymi hamowanie degradacji neuroprzekaźników, wiązanie z receptorami oraz poprawa mikrokrążenia w CUN, dzięki temu możliwe jest zachodzenie interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a lekami syntetycznymi. Interakcje mające miejsce w CUN mogą prowadzić do silniejszego efektu neuroprotektoryjnego oraz antyekscytotoksycznego podczas kaskady reakcji procesu neurodegeneracyjnego. Wykazano, że związki biologicznie czynne *Galanthus nivalis*, *Huperzia serrata*, *Withania somnifera* wykazują słabe obniżanie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE). Ginkgolidy z *Ginkgo biloba* oraz ginsenozydy z *Panax ginseng* mogą tworzyć interakcje z układem cholinergicznym i dopaminergicznym w mózgu. Inne badania wykazały możliwe działanie nootropowe *Hypericum per-*

perforatum oraz *Salvia officinalis*. Inne rośliny takie jak *Curcuma longa*, *Angelica archangelica*, *Magnolia officinalis*, *Centella asiatica*, *Zingiber officinalis* wykazały także pozytywny efekt farmakologiczny w modelach procesu neurodegeneracyjnego *in vitro*. Neuroprotektyny efekt wykazała także winpocetyna (*Vinca minor*), która redukowała uszkodzenia neuronów hipokampa oraz wykazała pozytywny efekt w krążeniu krwi oraz w utylizacji glukozy w mózgu.

Podsumowując, neurofarmakologiczne interakcje lekowe są nadal nie wyjaśnione w aspekcie naukowym, dlatego interakcje pomiędzy ziołami a konwencjonalną terapią chorób CUN powinny być badane, zarówno na poziomie receptorów CUN *in vitro*, jak i próbach klinicznych. Nasza krytyczna analiza powinna zwiększyć wiedzę oraz zrozumienie mechanizmów interakcji, a dzięki temu poprawić parametry jakości życia pacjentów.

Badania finansowane przez Komitet Badań Naukowych zgodnie z projektem: 594/E-175/SPB/P-05DWM 3/2004-2006 "Interakcje pomiędzy roślinnymi i syntetycznymi lekami – korzyści i zagrożenia".

PIŚMIENNICTWO

1. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(9):1779-92.
2. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(7):863-6.
3. Kumar V, Singh PN, Muruganandam AV, Bhattacharya SK. Effect of Indian *Hypericum perforatum* Linn on animal models of cognitive dysfunction. *Ethnopharmacol.* 2000;72(1-2):119-28.
4. Kumar V, Khanna VK, Seth PK, Singh PN, Bhattacharya SK. Brain neurotransmitter receptor binding and nootropic studies on Indian *Hypericum perforatum* Linn. *Phytother Res.* 2002;16(3):210-6.
5. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(5):527-34.
6. Perry NS, Court G, Bidet N, Court J, Perry E. European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. *Int J Geriatric Psychiatry* 1996;11:1063-1069.
7. Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 2003;184(1):521-9.

ARTYKUŁY PRZEGLĄDOWE

SYNERGIZM DZIAŁANIA W LEKACH ROŚLINNYCH

MATŁAWSKA I., BYLKA W.

Katedra i Zakład Farmakognozji Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego,
Poznań

WPROWADZENIE

Obecne w surowcach roślinnych związki, należące do różnych grup chemicznych i występujące w określonych proporcjach odpowiedzialne są za wielokierunkowe działanie, poprzez wpływ na różne receptory lub systemy efektorowe.

W pojedynczych surowcach roślinnych (zioła pojedyncze i wyciągi z nich), a także w lekach złożonych (mieszanki ziołowe, wyciągi złożone), pomiędzy składnikami, mogą zachodzić różne interakcje. Gdy efekt leczniczy po zastosowaniu dwóch lub więcej składników jest sumą działań mówimy o działaniu addytywnym, gdy działanie sumy składników jest silniejsze od poszczególnych związków, to zachodzi synergizm, czyli działanie hyperaddytywne; natomiast gdy związki działają przeciwstawnie mówimy o antagonizmie. Zmiany w proporcjach między poszczególnymi składnikami, nawet małe, mogą powodować nieprzewidywalny wpływ na końcowy efekt leczniczy, szczególnie przy działaniu synergistycznym; przy addytywnym działaniu zmiany proporcji między składnikami nie są tak istotne. Synergizm należy odróżnić od wielokierunkowego działania, składników leków roślinnych, np. stosowanie w zaburzeniach trawienia surowców o różnym działaniu: żółciopędnych, spazmolitycznych, zwiększających wydzielanie soku żołądkowego, czy ułatwiających wypróżnianie w hemoroidach.

Badania synergizmu obejmują ocenę: sumowania się działań, działania leku przy stałej dawce pierwszego składnika, a zmiennych ilości drugiego, a także porównanie działania leku złożonego z działaniem każdego z jego składników.

Wstępne określenie synergizmu lub antagonizmu, nawet bez znajomości związków czynnych, które mogą wchodzić w interakcje, można przeprowadzić przez testowanie działania pojedynczych ekstraktów, a następnie w zestawieniach z innym.

Dla zdefiniowania i udowodnienia synergizmu w surowcach roślinnych, byłoby jednak konieczne wyodrębnienie i testowanie poszczególnych składników wyciągu, lub otrzymanych frakcji, a następnie porównanie aktywności całego ekstraktu i badanie zależności pomiędzy poszczególnymi frakcjami i związkami. Proces ten wymagałby jednak dużego nakładu czasu i środków finansowych.

Interakcje można przedstawić graficznie za pomocą izoboli, wyrażającej zależność aktywności od stężenia dwóch aktywnych składników. Jeżeli badane czynniki nie oddziałują między sobą, izobola jest linią prostą, jeżeli wystąpi synergizm, będzie „wklęsła”, a przy antagonistycznie działających składnikach (działanie hipoadytywne), będzie „wypukła”.

Synergizm w pojedynczych ekstraktach

W *Ginkgo bilobae folium* aktywnymi składnikami są ginkgolidy, spośród których ginkgolid B jest specyficznym antagonistą PAF. Mieszanina ginkgolidów A, B i C w dawce 100-240 mg skutecznie zapobiegała agregacji płytek, a taki sam efekt obserwowano po podaniu 120 mg standaryzowanego wyciągu z miłorzębu, zawierającego tylko 6-7 mg ginkgolidów. Fakt ten można wytłumaczyć jedynie synergistycznym wpływem, występujących w wyciągu ginkgolidów, ginkgoflawonoidów bądź bilobalidu.

Piper methystici rhizoma (Kava-kava) o łagodnym działaniu uspokajającym, mogłaby stanowić alternatywę dla benzodiazepin. Głównymi związkami czynnymi surowca są dobrze poznane kawapirony, lecz nie wiadomo jaki jest udział każdego z nich, w końcowym efekcie terapeutycznym. Przeciwdrgawkowa aktywność kawalaktonów: jangoniny i desmetoksyjangoniny, była większa, gdy podawano je z innymi związkami pieprzu metystynowego. Wykazano też silniejsze działanie odtworzonej eksperymentalnie mieszaniny związków, od najbardziej aktywnego kawalaktonu, dihydrometystycyny, co wskazuje na występowanie synergizmu.

Tradycyjnym lekiem uspokajającym jest **korzeń kozłka lekarskiego** (*Valerianae radix*). Przyjmuje się, że za działanie odpowiedzialne są liczne związki, szczególnie walepatriaty, produkty ich przemian i składnik olejku eterycznego: kwas walerenowy oraz lignany. Pomimo zróżnicowanej zawartości powyższych związków, różne gatunki kozłków, wykazują podobną aktywność, stąd wniosek, że w działaniu musi brać udział jeszcze inna grupa związków czynnych. Związkami tymi mogą być znalezione niedawno w korzeniach flawonoidy, spośród których 2S(-)-hesperydyna wykazuje efekt sedatywny i ułatwiający zasypianie, a 6-metyloapigenina, jest ligandą receptorów benzodiazepinowych GABA_A. Jednocześnie między tymi flawonoidami zachodzi synergizm działania, gdyż sedatywne działanie hesperydyny zwiększane jest przez 6-metyloapigeninę. Wykazano też, że wyciąg z kozłka zwiększa uwalnianie melatoniny, a także zmniejsza zużycie glukozy w mózgu, chociaż żaden z badanych składników wyciągu: waltrat, izowaltrat, walerenon i kwas walerenowy tego ostatniego działania nie wykazuje, w wyciągu musi być więc obecny inny aktywny związek lub może zachodzić synergizm działania.

Zainteresowanie *Hyperici herba* wzrosło po stwierdzeniu jego aktywności przeciwdepresyjnej. Wszystkie wyniki prób klinicznych, przeprowadzonych dla standaryzowanych wyciągów z ziela dziurawca i syntetycznych antydepresantów, wykazały porównywalną ich skuteczność. Wyciąg z ziela dziurawca w dawce 500 mg/dzień, zawierającego 8-10 mg aktywnych składników: hiperycyny, hiperferyny, flawonoidów i proantocyjanidyn działał porównywalnie z dawką 150 mg imipraminy.

Wyniki badań wskazują, że związki obecne w ziele dziurawca odpowiedzialne za działanie przeciwdepresyjne, wykazują synergizm farmakodynamiczny i farmakokinetyczny. Hiperycyna z grupy naftodiantronów, flawonoidy i ksantony, hamują zarówno monoaminooksydazę MAO i/lub katecholo-O-metylotransferazę COMT, a pochodna fluoroglucynolu: hiperforyna, która w nanomolowych ilościach jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, norepinefryny i dopaminy, uważana jest za najważniejszy związek o działaniu p-depresyjnym. Naftodiantrony są mało aktywne, być może ze względu na słabą rozpuszczalność tych związków, natomiast, gdy towarzyszą im inne składniki, głównie proantocyjanidyny, zwiększające rozpuszczalność i biodostępność, aktywność przeciwdepresyjna naftodiantronów się zwiększa.

Wyciągi z *Zingiberis rhizoma* wykazują działanie przeciwwymiotne i przeciwwrzodowe. Frakcja zawierająca α -zingiberen, β -seskwifelandren, bisabolen i kurkumen, tylko w ilościach śladowych, działała najsilniej przeciwwymiotnie (97.7% hamowania przy 125ppm). Działanie to było około 60 razy większe niż wynikało z sumowania działań wyżej wymienionych składników. Wskazuje to na obecność w wyciągu innych składników działających synergistycznie.

Przykładem surowca, o potwierdzonym synergistycznym działaniu związków może być koszyczek arniki *Arnicae anthodium*. Preparaty otrzymywane z surowca, stosowane są w leczeniu stanów zapalnych skóry, a działanie to uwarunkowane jest obecnością laktonów seskwiterpenowych typu 10- α -metylo pseudogwanolidu. Zdolność do penetracji i przenikania przez rogową warstwę naskórka, wykazują zarówno wyodrębnione laktony seskwiterpenowe: izomaślan helenaliny, octan 11 α -13-dihydrohelenaliny, związek o charakterze monoterpenu: maślan 10-acetoksy 8,9-epoksytymolu oraz handlowe nalewki etanolowe i żel zawierający wyciąg ze świeżych kwiatów arniki. Zdolność do penetracji i przenikania przez warstwę rogową naskórka, była znacznie niższa dla wyizolowanych związków, niż w przypadku stosowania całkowitych wyciągów. Polepszenie penetracji, mogło być spowodowane obecnością kwasów i alkoholi tłuszczowych, n-alkanów oraz monotrpenów, obecnych w olejku eterycznym, a przechodzących do etanolowych nalewek.

Synergizm w ekstraktach złożonych

Synergizm działania obserwuje się pomiędzy różnymi ziołami, stanowiącymi składniki preparatu złożonego, np. mieszanina 40 mg ekstraktu z **szyszek chmielu** i 60 mg **korzenia kozłka** wykazują aktywność taką samą jak 400 mg wyciągu z korzeni kozłka.

Innym przykładem synergistycznego działania składników preparatu złożonego jest połączenie wyciągów z **korzenia pokrzywy** i **kory śliwy afrykańskiej**. Łączne stosowanie ekstraktów z obu surowców hamuje 5 α -reduktazę i aromatazę w większym stopniu, niż wynika to z sumy aktywności pojedynczych składników.

Wyciągi z surowców o działaniu sedatywnym: *Kava-kava rhizoma* i *Passiflorae herba*, poddano badaniom *in vivo* (myszy) w celu określenia wpływu na ruchliwość

i przedłużenie czasu snu po podskórnym podaniu barbituranów. Wyniki wskazują, że działanie podawanych równocześnie obu wyciągów, było wyższe niż suma pojedynczych wyciągów.

Zastosowanie korzenia lukrecji w ziołowych preparatach złożonych ma długą tradycję, szczególnie w medycynie chińskiej. Interakcje można obserwować zarówno między składnikami *Glycyrrhizae radix*, jak i korzenia lukrecji z innymi ziołami. Przykładem może być modyfikowanie absorpcji z jelita glicyryzyny, głównego składnika frakcji saponinowej lukrecji, przez inne związki obecne w roślinie. Niższy poziom glicyryzyny we krwi i w moczu obserwowano po podaniu całego wyciągu niż po zastosowaniu czystego związku.

Przeciwstawne działanie związków w surowcach roślinnych, może uzasadniać ich różnorodną aktywność. Korzeń lukrecji wykorzystywany jest w medycynie chińskiej, zarówno jako środek wzmacniający siłę działania np. potęguje wpływ peonifloryny na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, jak i obniżający absorpcję toksycznych ksenobiotyków np. alkaloidów tojadu. Badania wykazały, że niektóre składniki wyciągu z lukrecji, działają przeciwnie, np. składniki frakcji flawonoidowej: izolikwirytyna i jej pochodne, obniżają angiogenezę, tworzenie ziarninaka oraz zmniejszają wysięk płynu w modelu stanu zapalnego u myszy, podczas gdy glicyryzyna i kwas glicyretynowy, ułatwiają angiogenezę.

Synergizm w łączeniu leku roślinnego z lekiem syntetycznym

Badano skuteczność, ekstraktu z liści szalwii i korzenia rzewienia oraz ekstraktu wyłącznie z liści szalwii i kremu **Zovirax** na 149 pacjentach z opryszczką w podwójnie ślepej randomizowanej próbie klinicznej. Suchy ekstrakt z korzenia rzewienia (23mg/g) zawierał 4,-6% pochodnych hydroksyantronu i został otrzymany przez wytrawianie surowca rozcieńczonym etanolem, podczas, gdy suchy wyciąg z liści szalwii (23mg/g) był ekstraktem wodnym, a krem **Zovirax** zawierał 50mg/g acyklowiru. Miejscowy preparat zawierający wyciągi z rzewienia i szalwii okazał się równie skuteczny jak krem z acyklowirem, szczególnie w zmniejszaniu obrzęku i bardziej aktywny niż krem szalwiowy, co wskazuje na synergizm działania obu wyciągów roślinnych.

Badania przeprowadzone na linii ludzkich komórek raka piersi MDA-MB-231 przy zastosowaniu łącznym paklitakselu i kwasów: **γ -linolenowego i olejowego** dostarczyły danych potwierdzających, że kwasy tłuszczowe mogą być modulatorami wrażliwości komórek nowotworowych na paklitaksel.

Działanie immunostymulujące preparatu **Revitonil** przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* w modelu klirensu węglowego na myszach, okazało się wyższe niż pojedynczych wyciągów z *Echinacea purpurea* i *Glycyrrhiza gabra*, wchodzących w skład preparatu.

Wankomycynooporne szczepy paciorkowców stawały się wrażliwe na ten antybiotyk, dopiero po zastosowaniu mieszaniny **wankomycyny z flawonoidami**: 3,5,7- trihydroksy flawonem (galangina) i 3,7- dihydroksyflawonem. Skuteczna dawka mieszaniny wankomycyny z flawonoidem, była porównywalna z dawką aktywną w stosunku do paciorkowców wrażliwych na wankomycynę.

Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego jest najbardziej pospolitym schorzeniem urologicznym u dorosłych mężczyzn, a standardem leczenia jest antybio-

koterapia, obarczona ubocznymi efektami i ryzykiem wywołania oporności bakterii. W poszukiwaniu nowego sposobu leczenia, zwrócono uwagę na katechinę, obecną w ekstrakcie z zielonej herbaty, działającą przeciwbakteryjnie przeciwko różnym szczepom bakterii i synergicznie z antybiotykami. Synergizm ten badano w szczurach, którym wprowadzano zawiesinę bakterii *E.coli* do cewki moczowej. Szczury dzielono na 4 grupy: kontrolną, oraz otrzymujące: katechinę, ciprofloksacynę i katechinę z ciproflaksacyną. Po 2 tygodniach stosowania analizowano mikrobiologiczne próbki moczu i histologiczne gruczoł krokowy. Zahamowanie wzrostu bakterii i stanu zapalnego było statystycznie znamienne po podaniu ciproflaksacyny i katechiny z ciproflaksacyną, podczas gdy po podaniu katechiny działanie to było statystycznie nieznamienne. Wyniki wskazują na synergizm działania ciproflaksacyny z katechiną.

Epidemiologiczne badania wykazują na korzystny wpływ diety owocowo-warzywnej, w zmniejszaniu ryzyka rozwoju choroby nowotworowej oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Działanie to tłumaczy się obecnością związków antyoksydacyjnych i antyproliferacyjnych, przyswajanych najlepiej, z produktów roślinnych. Niewątpliwie zespół związków obecnych w roślinnych składnikach diety działa addytywnie i synergistycznie. Najważniejsze jest więc polecenie konsumpcji codziennie kilku różnych owoców i warzyw, co może zapewnić profilaktykę chorób cywilizacyjnych.

PODSUMOWANIE

W licznych surowcach roślinnych, pomimo dobrze poznanego składu chemicznego rola poszczególnych składników w końcowym efekcie leczniczym nie jest dobrze znana. Jeżeli jednak skuteczność całkowitych ekstraktów roślinnych, np. z ziela dziurawca, korzenia żeń-szenia czy liści miłorzębu jest potwierdzona klinicznie, nie ma racjonalnej potrzeby izolacji pojedynczych związków. Przy zastosowaniu frakcjonowania lub oczyszczania wyciągu mogłoby dojść do usunięcia składników mających znaczenie dla działania synergistycznego, albo takich, które wpływają ochronnie na niestabilne związki naturalne.

Z drugiej strony, produkty rozpadu związków naturalnych mogą być również aktywne np. związki tworzone z alliiny obecnej w czosnku, przez enzym alliinazę, lub np. uwalniane produkty rozkładu w środowisku żołądka.

Interakcje zachodzące w leku roślinnym mogą powodować nie tylko zwiększenie działania leczniczego, ale też osłabienie działań ubocznych i toksycznych, a także mogą potęgować lub obniżać aktywność terapeutyczną, poprzez wpływ na absorpcję, metabolizm lub wydalanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Hartmann R. W., Marck M., Soldati F. Inhibition of 5- α - reductase and aromatase by PHL-00801 (Prostatonin), a combination of Py 102 (*Pygeum africanum*) and UR 102 (*Urtica dioica*) extracts. *Phytomedicine* 1996; 3: 121-128
2. Marder M., Wiola H., Wasowski C., Fernandez S., Medina J. H., Paladini A. C. 6-Methylapigenin and

- hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003;75:537-545
3. Williamson E. M. Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine* 2001;8: 401-409
 4. Wagner S., Suter A., Merfort I. Skin penetration studiem of *Arnica* preparations of their preparations and their sesquiterpene lactones. *Planta Medica* 2004;70:897-903
 5. Spinela M. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines *Altern Med Rev* 2002;7:130-137.
 6. Saller R. Buechi S, Meyrat R, Schmidhauser C: Combined herbal preparation for topical treatment of *Herpes labialis*. *Forsch-Komplementarmed-Klass-Naturheilkd* 2001;8:373-82
 7. Liu R.H Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004;134:3479-3485.
 8. Lee Y.S, Han C.H, Kang S.H, Lee S.J, Kim S.W, Shin O.R, Sim Y.C, Lee S.J, Cho Y. H: Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol* 2005;12:383-9.

KRÓTKIE WPROWADZENIE DO ZAGADNIENÍ INTERAKCJI POMIĘDZY LEKAMI ROŚLINNYMI A SYNTETYCZNYMI

MROZIKIEWICZ P. M., OŻAROWSKI M.

Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, Poznań

Po dominacji leku syntetycznego w farmakoterapii drugiej połowy XX wieku obserwujemy zauważalny powrót do stosowania leku roślinnego, który staje się podstawą strategii prewencji chorób cywilizacyjnych oraz może efektywnie wspomagać terapię lekiem syntetycznym. Lekowi roślinnemu stawiane są coraz większe wymagania jakościowe i coraz większy nacisk kładziony jest na bezpieczeństwo stosowania. Jednym z aspektów bezpiecznej farmakoterapii jest pełne poznanie występujących interakcji pomiędzy preparatami ziołowymi a lekami syntetycznymi. Dodatkowo problem staje się jeszcze bardziej złożony, ponieważ surowce roślinne (np. *Allium sativum*, *Oenothera biennis*, *Panax ginseng* etc.) mogą wchodzić w skład ziołowych suplementów diety i mogą powodować podobne interakcje z lekami syntetycznymi indukowane obecnością związków biologicznie czynnych.

W świadomości społecznej leki roślinne stanowią pewną i bezpieczną strategię terapeutyczną w opiece zdrowotnej ze względu na długą tradycję stosowania produktów ziołowych. Znaczny odsetek populacji (szczególnie starszej) darząc „zioła” zaufaniem chętnie stosuje roślinne produkty lecznicze, przy czym obserwowana jest wzrastająca tendencja do wykorzystywania wspomagającego działania leku roślinnego oraz suplementów diety zawierających przetwory lub związki czynne pochodzenia roślinnego podczas farmakoterapii oraz w celach szeroko rozumianej profilaktyki. Coraz częściej dochodzi do samoleczenia i polipragmazji, co niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz zachodzenia negatywnych, jak i pozytywnych interakcji pomiędzy lekami ziołowymi i syntetycznymi oraz pomiędzy składnikami pożywienia i lekami [Mrozikiewicz, 2004; Ożarowski i wsp., 2005].

Badania epidemiologiczne prowadzone zarówno w Unii Europejskiej, USA i Australii dowodzą, iż problem rozpoznania i przewidzenia interakcji lekowych ma wzrastające znaczenie i należy poświęcać mu znacznie więcej badań. Powodem tego zjawiska jest nie tylko uzupełnianie terapii lekiem syntetycznym przez równoległą suplementację produktami roślinnymi i preparatami witaminowo-mineralnymi, ale również fakt ciągle słabo rejestrowanych przypadków działań niepożądanych. Wzrasta również liczba zgonów w wyniku działań niepożąda-

nych i interakcji pomiędzy lekami syntetycznymi szczególnie w USA, jak wynika z analiz prezentowanych w Journal of the American Medical Association [Lazarou i wsp., 1998; Kee, 2003]. Według meta-analizy przeprowadzonej przez Lazarou i wsp. [Lazarou i wsp., 1998] na pacjentach hospitalizowanych w USA (39 badań prospektywnych) wykazano, że działania niepożądane leków spowodowały 106 tys. zgonów. Natomiast nowsze dane [Kee, 2003] informują, że takich zdarzeń było 180 tys. Brak jest pełnych statystyk z innych krajów zachodnich i z obecnie przyłączonych do Unii Europejskiej. Ponadto nie wiadomo, jaki odsetek pacjentów objętych meta-analizą stosował podczas zalecanej farmakoterapii produkty pochodzenia roślinnego bez konsultacji lekarskiej. Przypuszcza się, że w wyniku działań niepożądanych i interakcji lekowych umiera prawdopodobnie 300 tysięcy osób. Dodać należy, że prognozy na lata przyszłe wskazują na dalsze ich stopniowe zwiększanie [Ożarowski, 2005]. Na te aspekty zwraca się uwagę szczególnie przy optymalizacji farmakoterapii w zakresie bezpieczeństwa, skuteczności, a także opłacalności w wymiarze farmakoeconomicznym. Przy tym wydaje się konieczne przeprowadzenie badań farmakoepidemiologicznych dotyczących oszacowania wielkości populacji stosującej leki roślinne, jak i suplementy diety zawierające surowce pochodzenia naturalnego [Ożarowski i wsp., 2005], a także próba skalkulowania jak duży wpływ mogą wywierać leki roślinne na kliniczne efekty terapii lekiem syntetycznym, jak dotąd bowiem najlepiej udokumentowano tylko kliniczne znaczenie interakcji związków biologicznie czynnych ziela dziurawca.

Badania populacyjne w USA wykazały, że 18% mieszkańców tego kraju stosuje oprócz przepisanych leków suplementację produktami na bazie surowców roślinnych oraz preparatami witaminowymi. Oszacowano, że pomiędzy latami 1990 a 1997 stosowanie produktów na bazie surowców roślinnych wzrosło o 380% [Eisenberg i wsp., 1998]. Na tej podstawie obliczono, że w 1997 roku 15 milionów pacjentów było narażonych na ryzyko zajścia interakcji pomiędzy lekami a produktami na bazie surowców roślinnych oraz suplementami diety [Smolinske, 1999; Eisenberg i wsp., 1998]. Badania w Australii dowiodły natomiast, że 19.5% populacji stosuje medycynę komplementarną wraz z przepisywanymi lekami. To sugeruje, że 3.7 miliona rocznie Australijczyków w ciągu roku może być zagrożonych ryzykiem interakcji pomiędzy lekami i suplementami diety [Myers, 2002].

Zanotowano szereg doniesień wskazujących na zachodzenie takich interakcji, natomiast mało znany ich mechanizm, brakuje systematycznego ujęcia tematu. Źródłem informacji o zachodzących interakcjach są dane literaturowe zarówno dotyczące systematycznych przeglądów, badań *in vitro*, *in vivo* oraz badań klinicznych. Według Blumenthala [Blumenthal, 2000] bazą wyjściową są monografie surowców roślinnych opracowane przez niemiecką Komisję E, Europejską Komisję ESCOP (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy), WHO (WHO monographs on selected medicinal plants), a także BHMA (British Herbal Medicine Association), ABC (Americal Botanical Council).

Z przeglądu bibliograficznego dokonanego przez Blumenthala [Blumenthal, 2000; Brinker, 1998] wynika, że dowodów na zachodzenie interakcji mogą dostarczać różne typy badań: badania *in vitro* (na komórkach i tkankach pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego); doświadczenia na zwierzętach; badania statystyczne prowadzone na podstawie ekstrapolacji wyników badań *in vitro*, na zwierzętach lub pojedynczych przypadków na prawdopodobne lub potencjalne efekty u ludzi, empiryczne (czyli wynikające z posiadanej już wiedzy), pojedyncze opisane przypadki interakcji u ludzi, badania na zdrowych populacjach ludzi oraz badania kliniczne. W ostatnich latach nastąpił burzliwy wzrost liczby badań klinicznych dotyczących interakcji u pacjentów i zdrowych ochotników [Arold i wsp., 2005; Mills i wsp., 2005; Bauer i wsp., 2003; Mai i wsp., 2003; Johnne i wsp., 2002; Izzo, Ernst, 2001].

Zaobserwowane przypadki interakcji pomiędzy preparatami ziołowymi a lekami syntetycznymi zgłaszane są do ośrodków - WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (the Uppsala Monitoring Centre, UMC) w Genewie, do Medical Control Agency w Londynie oraz Health Canada's Adverse Drug Reaction Database (HCADR) w Kanadzie. W Polsce ustawowy obowiązek raportowania działań niepożądanych nakłada ustawa „O zawodzie lekarza” z 5 grudnia 1996 r. art. 45 oraz ustawa „Prawo farmaceutyczne” z 6 września 2001 r. Art. 10. rozporządzenie z 17 lutego 2—3 r. Rozporządzenie z 17 lutego 2003 r. dokładnie określa szczegółowe wytyczne dotyczące monitorowania działań niepożądanych obowiązujące środowisko medyczne. Jednak dane wydziału Monitorowania Działań Niepożądanych Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji przedstawiają znikomy udział polskiego środowiska medycznego w raportowaniu zdarzeń niepożądanych [Maciejczyk, 1999; Konopka, Członkowski, 2005].

Uwzględniając różne podłoże i mechanizmy interakcji zachodzących pomiędzy lekiem roślinnym i syntetycznym oraz składnikami diety wyróżnia się interakcje w fazie farmaceutycznej (chemiczne i fizyczne), w fazie farmakodynamicznej o charakterze antagonizmu lub synergizmu (addycyjny lub hiperaddycyjny) oraz w fazie farmakokinetycznej (dotyczące absorpcji leku, dystrybucji, jego metabolizmu oraz eliminacji) [Mrozikiewicz, 1978; Benet, 1997]. W fazie farmakokinetycznej interakcje pomiędzy lekiem roślinnym i syntetycznym mogą zachodzić już na etapie absorpcji. Związkami biologicznie czynnymi branymi pod uwagę w tym zakresie są antrachinony i antranoły, które zwiększając perystaltykę jelit mogą zmniejszać wchłanianie leków syntetycznych, czy składników żywności. Tego rodzaju interakcje mogą być tworzone przez rośliny lecznicze zawierające antranoidy: *Cassia senna* L., *Cassia angustifolia* Vahl., *Rhamnus frangula* L., *Rheum officinale* Baill., *Rheum palmatum* L., *Aloe barbadensis* Mill. Kolejną grupą związków są związki śluzowe, które osłaniając śluzówkę przewodu pokarmowego mogą zmniejszać wchłanianie leków syntetycznych. Roślinami zawierającymi te związki czynne są *Linum usitatissimum* L., *Althaea officinalis* L., *Plantago lanceolata* L. [Ernst, Pittler, 2002; Fugh-Berman, 2000].

Z analizy zgromadzonych przypadków interakcji wynika, że najczęściej takich zdarzeń może powodować nieodpowiednie łączenie preparatów na bazie *Hypericum perforatum* L. z terapią konwencjonalną (wg WHO n=108, wg MCA – 40,

wg HCADR – 6). Interakcjom przetworów *Hypericum perforatum* L. z lekami syntetycznymi poświęcono do tej pory najwięcej uwagi, czego dowodem jest liczba dostępnych publikacji naukowych. Inne leki roślinne nie powodują interakcji z tyłoma lekami syntetycznymi dla preparatów na bazie *Ginkgo biloba* (wg WHO n=8, wg HCADR – 1) oraz dla preparatów *Panax ginseng* (wg WHO n=4, wg MCA – 2, wg HCADR – 3) a dla preparatów *Valeriana officinalis* nie odnaleziono zgłoszonych przypadków interakcji.

Raporty dotyczące interakcji pomiędzy dziurawcem a lekami syntetycznymi skierowane do UK Committee on Safety of Medicines [MCA, 2002] w okresie od października 1996 do czerwca 2002 informują, że równoczesne podawanie dziurawca z lekami antykoncepcyjnymi (14 raportów) spowodowało krwawienia pomiędzy miesiączkami (6 raportów) oraz przypadki nieplanowanej ciąży (8 raportów); z równoczesnym podawaniem teofiliny – redukcję jej stężenia w osoczu (1 raport); z lekami przeciwdepresyjnymi, selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs) – łagodny zespół serotoninowy; z digoksyną, cyklosporyną i z fenoprokumonem - redukcję ich stężeń w osoczu.

Z przeglądu bibliograficznego wynika, że najbardziej znaczącymi pod względem liczby badań i efektu są interakcje farmakokinetyczne na etapie biotransformacji, dotyczą one bowiem rodziny enzymów mikrosomalnych wątroby, cytochromu P450 metabolizujących większość leków syntetycznych w organizmie [Williamson, 2002]. Najbardziej przebadanym surowcem roślinnym pod kątem interakcji jest dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*). Wykazano w badaniach *in vitro*, że hiperforyna indukuje aktywność enzymu CYP3A4, natomiast hiperycyna – CYP1A2, ponadto dziurawiec może indukować aktywność CYP2C9 [Bachmann i wsp., 2004; Mrozikiewicz, 2001]. Konsekwencją tego przy równoczesnym przyjmowaniu leku syntetycznego z przetworami dziurawca jest między innymi obniżenie stężenia w osoczu cyklosporyny [Breidenbach, 2000], teofiliny [Nebel i wsp., 1999], a także obniżenie biologicznego czasu półtrwania, niektórych leków antykoncepcyjnych [Bon i wsp., 1999], czego konsekwencją może być obniżenie efektu terapeutycznego leków syntetycznych. Na podstawie kilku badań [Moore i wsp., 2000; Wentworth i wsp., 2000] odkryto molekularny mechanizm oddziaływania związków czynnych dziurawca zwyczajnego na pregnanowy receptor X (PXR), który pobudza proces transkrypcji genu CYP3A4 a konsekwencją tego jest wzrost ekspresji białka enzymatycznego i spotęgowany metabolizm leków. Podobny efekt zaobserwowano po indukowaniu ekspresji genu oporności wielolekowej MDR 1, którego produktem jest białko Pgp biorące udział w jelitowym i mózgowym transporcie leków.

Wiele wiadomo już na temat interakcji na poziomie OUN (ośrodkowy układ nerwowy) i podejmowane są próby klasyfikowania interakcji surowców roślinnych np. z antydepresantami (dziurawiec zwyczajny, miłorząb japoński), z anksjolitykami (imbir zwyczajny, pieprz metystynowy), z lekami nasennymi (tatarak zwyczajny, chmiel zwyczajny, męczennica cielistą, kozłek lekarski) [Newall i wsp., 1999]. Prowadzone są także badania nad surowcami roślinnymi zawierającymi

związki kumarynowe (dzięgiel chiński, lucerna siewna, biedzeniec anyż, kozieradka pospolita), które potencjalnie mogą zwiększać działanie przeciwzakrzepowe antykoagulantów [Newall i wsp., 1999].

Pomimo, że o interakcjach leku roślinnego z lekiem syntetycznym wiadomo coraz więcej, to wiedza na ten temat jest jeszcze stosunkowo niewielka co wskazuje na potrzebę badań zarówno empirycznych, jak i poglądowych [Newall i Philipson, 1998]. Brakuje dobrego udokumentowania w postaci wyników kontrolowanych badań klinicznych, które potwierdziłyby faktyczne rezultaty interakcji w różnych populacjach pacjentów, a także wśród osób zdrowych. Mechanizmy zachodzących interakcji pomiędzy lekiem roślinnym i syntetycznym również nie są do końca wyjaśnione. Jakkolwiek dane dotyczące potencjalnych interakcji są wyraźne i już wiadomo, że oddziaływania pomiędzy lekiem roślinnym a syntetycznym niekiedy mogą mieć znaczenie kliniczne i dlatego powinno się zawsze brać je pod uwagę przy zalecaniu farmakoterapii i przy wyjaśnianiu przyczyn niepowodzeń farmakoterapii.

Praca finansowana z nakładów Międzynarodowej Sieci Naukowej „Interakcje pomiędzy lekami roślinnymi i syntetycznymi” (decyzja Komitetu Badań Naukowych No 594/E-175/SBN/MSN/P-05/DWM3/2004-2006).

PIŚMIENNICTWO

1. Arold G., Donath F., Maurer A., Diefenbach K., Bauer S., Henneicke-von Zepelin H.H., Friede M., Roots I. No Relevant Interaction with Alprazolam, Caffeine, Tolbutamide, and Digoxin by Treatment with a Low-Hyperforin St John's Wort Extract. *Planta Med.* 2005; 71:331-337.
2. Bachmann K.A., Lewis J.D., Fuller M.A., et al. *The Drug Interactions Handbook – The new standard for drug and herbal interactions.* 2nd edition, Hudson, Ohio, Lexi-Comp, Inc, 2004.
3. Bauer S., Stormer E., John A., Kruger H., Budde K., Neumayer H.H., Roots I., Mai I. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003;55(2):203-11.
4. Benet L.Z. Pharmacokinetics and drug interactions in the elderly and special issues in elderly African-American populations. Workshop Summary. Washington, National Academy Press, D.C. 1997.
5. Blumenthal M., Goldberg A., Brinckmann J. *Herbal Medicine - Expendend Commission E Monographs.* American Botanical Council, Newton (MA): Integrative Medicine Communications;2000.
6. Bon S., Hartmann K., Kubn M. Johanniskraut: Ein Enzyminduktor? *Schweitzer Apothekerzeitung* 1999;16:535.
7. Breidenbach Y., Hoffmann M.W., Becher T., et al. Drug interaction of St. John's wort with cyclosporin. *Lancet*, 2000;355:1912.
8. Brinker F.J. *Herb Contraindications and Drug Interactions.* 2nd ed. Sandy (OR): Eclectic Medical Publications; 1998.
9. Eisenberg D.M., Davis R.B., Ettner S.L., Appel S., Wilkey S., Van Rompay M., Kessler R.C. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280(18):1569-75.
10. Ernst E., Pittler M.H. Risks associated with herbal medicinal products. *Wien. Med. Wschr.*, 2002;152:183.
11. Fugh-Berman A. Herb – drug interactions. *Lancet*, 2000;355:134. – 8.
12. HCADRD. Health Canada's Adverse Drug Reactions Database.. <http://www.cbc.ca/news/adr/database/>
13. Izzo A.A., Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001;61(15):2163-75.

14. John E., Schmider J., Brockmoller J., Stadelmann A.M., Stormer E., Bauer S., Scholler G., Langheinrich M., Roots I. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002;22(1):46-54.
15. Kee V. Drug interactions literature, adverse drug reaction literature. ADR reporting. 15.04.2003. In: Dyderski S., Jabłeczka A. Działania niepożądane leków jako istotny problem farmakoterapii. *Nowiny Lekarskie* 2004;73(1):50-3.
16. Konopka M., Członkowski A. Porównanie oceny bezpieczeństwa leku w Unii europejskiej i Stanach Zjednoczonych na przykładzie inhibitora COMT – tolkaponu (Tasmar). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005;39(6):490-496.
17. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
18. Maciejczyk A. Dlaczego monitorowanie niepożądanych działań leków jest trudne? *Terapia i Leki* 1999;3-4:19-21.
19. Mai I., Störmer E., Bauer S., Krüger H., Budde K., Ivar Roots I. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18: 819-822.
20. MCA (Medicines Control Agency). Safety of herbal medicinal products. Committee on Safety of Medicines. Report. London 2002.
21. Mills E, Wu P, Johnston BC, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Natural health product-drug interactions: a systematic review of clinical trials. *Ther. Drug. Monit.* 2005;27(5):549-57.
22. Moore L.B., et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000;97:7500.
23. Mroziński A. Interakcje lekowe. Wydanie I. Warszawa. Wydawnictwo PZWL, 1978:5-10.
24. Mroziński P.M. Interakcje leków roślinnych z syntetycznymi – korzyści i zagrożenia. *Herba Polonica* 2004;50,suppl.1:30-31
25. Mroziński P.M. Wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – interakcje farmakologiczne. *Postępy Fitoterapii*, 2001;7(4):12.
26. Myers S.P. Interactions between complementary medicines and warfarin. *Aust Prescr* 2002;25(3):54-6.
27. Nebel A., Schneider B.J., Baker R.K., et al. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann. Pharmacother.*, 1999;33:502.
28. Newall C.A., Anderson L.A., Phillipson J.D., *Herbal Medicines: A guide for health-care professionals.* London: The Pharmaceutical Press, 1996.
29. Ożarowski A. Uwagi do opinii Komitetu Terapii i Nauki PAN. *Aptekarz* 2005;13(9/10):235.
30. Ożarowski M., Krajewska-Patan A., Mroziński P.M. Interakcje leków ziołowych i syntetycznych w aspekcie przekwalifikowywania produktów zielarskich z grupy leków do grupy środków żywnościowych. *Żywnienie Człowieka i Metabolizm* 2004, suplement 2(1):170-175.
31. Ożarowski M., Krajewska-Patan A., Mroziński P.M. Interakcje pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi - prawdopodobieństwo wystąpienia w Polsce i na świecie na podstawie danych farmakoepidemiologicznych. *Herba Polonica* 2005;51(3/4):64-86.
32. Smolinske S.C. Dietary supplement-drug interactions. *J. Am. Med. Womens Assoc.* 1999;54:191.
33. UMC. The Uppsala Monitoring Centre. <http://www.who-umc.org/index2.html>. The ADR database of the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Informations of the WHO Database. In: Mannel M. Drug Interactions with St John's Wort. *Drug Safety* 2004;27(11):773-797.
34. Wentworth J.M., et al. St. John's wort, a herbal antidepressant, activates the steroid X receptor. *J. Endocrinol.*, 2000;166:R11.
35. Williamson E.M. Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety*, 2003;26(15):1075.

HERBA POLONICA INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. Original articles presenting research results, review articles and short communications by workers of the Research Institute of Medicinal Plants as well as articles by authors from other scientific centres, both national and international, are invited.
2. Papers submitted to the Journal must be written in English (except for reviews which are to be published in English or Polish). An abstract, being an outline of the main findings, is required in English and Polish. The abstract should be contained within 150 words.
3. *Herba Polonica* invites mainly original articles covering research work results and review articles dealing with issues related to progress in the field of herbal substances and herbal medicinal products, reports from congresses, meetings, symposia, conferences, as well as reviews of books and journals and reviews of various publications on plant medicines. The articles are published in conformance with international editorial standards.
4. Papers sent to the Editorial Office of the Journal must be approved by the head of the scientific department where they originated. Submission implies that the article has not been published previously and is not considered to be published elsewhere, in any language, without the written consent of the publisher of *Herba Polonica*. Therefore, after the article has been accepted, the Author will be asked to transfer copyright, filling out a special form.
5. Authors are asked to submit manuscripts by e-mail (akp@iripz.pl) or by post to: Dr Anna Krajewska-Patan, Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich, ul. Libelta 27, 61-707 Poznań. The text should be double-spaced, using 10 or 12 point font (approximately 2,000 characters per page). If the text is submitted by e-mail, a printed copy is not required, if sent by post, a floppy or a CD-ROM disk with all the files must accompany the printed manuscript.
6. Articles must be written in clear and correct English. Submitted manuscripts are evaluated by reviewers and sent back to the Authors for correction. The corrected version of every article will be proofread. The editors reserve the right to make corrections suggested by the copy editor of the Journal. The proofread version will be sent to the Author as a PDF file for acceptance. The Author's remarks and suggestions should be included in a print-out of the proof and returned to the editors as soon as possible. Galley proofs will be sent to Authors by post. Corrections must be clear and legible and the proofs should be sent back to the editorial office within seven days.

7. In the case of clinical and animal research a clear statement on the ethical issues is required.
8. Twenty-five offprints will be sent to the corresponding Author free of charge.
9. The Author should give their forename, initials of other forenames and surname. The surname of the corresponding Author should be followed by an asterisk. The corresponding Authors should include their phone and fax numbers and e-mail addresses. All Authors should submit full postal addresses.
10. The content of original articles presenting research results should be arranged as follows: Introduction (untitled), Materials and Methods, Results, Discussion (these two may be combined), Conclusions, References and Abstract (both in English and Polish, within 150 words); the Author must give a few “key words” in English and in Polish, identifying the most important subjects of the article.
11. Plant names mentioned in the title should be accompanied by their Latin equivalents. Full Latin plant names should be given only at first mention, thereafter only the first letter of the generic name should be given.
12. Tables containing only essential results or mean values should be presented at the end of the paper, each on a separate page. They should be numbered consecutively in Arabic numerals. The size of a table should not exceed one typescript page. Provide a title above each table.
13. Diagrams, drawings, schemes, structural formulae, illustrations and photographic prints must be referred to as figures and should be numbered consecutively in Arabic numerals. Photograph prints must have good contrast and if they are submitted as graphic files, the resolution must be at least 300 dpi. The accepted formats of all kinds of graphic files (drawings, graphs, photos etc.) are .tif and .jpg. The illustrative material should accompany the manuscript, but should not be included within the text.
14. References should be prepared as in the following examples: (1) papers published in journals: Kowalski J, Nowak A, Malinowski Z, Malinowska E, Wesółowski R, Pawlak I et al. Isolation of new compounds. *N Engl J Med* 2000; 30(4):230-3. (2) books: Kowalski J. *Microbiolgy*. 4th ed. Berlin. Pergamon Press, 2003:98-99. (3) chapter of a book: Kowalski J. *Toxicology*. In: Malinowski T, Nowak U, eds. *New pharmacology*. 7th ed. Berlin. Pergamon Press, 2000:29-40. (4) conference materials: Nowak U. Searching on *Platycodon*. In: *Proceedings of the 5th European Conference on Phytochemistry*; 2003 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. 2003:30-32. Journal titles should be given in abbreviated form, in accordance with international standards. For more than six authors, give the names of the first six, followed by et al.
15. The editors reserve the right to reject manuscripts that do not follow the instructions.

herba polonica

„Herba Polonica”, the quarterly edited since 1955, publishes the scientific articles – experimental and review papers – connected with all aspects of cultivation, breeding, phytochemical, clinical and pharmacological research on medicinal plants.

„Herba Polonica” is indexed/abstracted in Chemical Abstracts, International Pharmaceutical Abstracts, Medicinal and Aromatic Plants Abstracts, Review of Aromatic and Medicinal Plants, Herbalia, Nouvelle Revue de Phytotherapie Pratique, Drogen Reports and in the AGRO-LIBREX database.

Kwartalnik „Herba Polonica” jest wydawany nieprzerwanie od 1955 roku i stanowi jedyne w kraju specjalistyczne czasopismo naukowe poświęcone postępowi w zakresie uprawy, hodowli, badań fitochemicznych, farmakologicznych i klinicznych roślin zielarskich; zamieszcza artykuły eksperymentalne i przeglądowe. „Herba Polonica” znajduje się na liście recenzowanych polskich czasopism naukowych i przez Zespół Nauk Rolniczych i Leśnych P-06 Komitetu Badań Naukowych zaliczana jest do kategorii „A/B”. W skład Rady Redakcyjnej czasopisma wchodzi wielu czołowych przedstawicieli nauk rolniczych, farmaceutycznych i chemicznych z kraju oraz z zagranicy.

„Herba Polonica” jest indeksowana/abstraktowana przez wiele liczących się czasopism przeglądowych, m.in. przez Chemical Abstracts, International Pharmaceutical Abstracts, Medicinal and Aromatic Plants Abstracts, Review of Aromatic and Medicinal Plants, Herbalia, Nouvelle Revue de Phytotherapie Pratique, Drogen Reports oraz w bazie danych AGRO-LIBREX.

Subscription information

Warunki prenumeraty czasopisma „Herba Polonica”

Subscription orders should be sent to:

Zamówienia na prenumeratę prosimy kierować na adres:

„Herba Polonica”
Research Institute of Medicinal Plants
Libelta St. 27, 61-707 Poznań

Redakcja „Herba Polonica”
Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich
ul. Libelta 27, 61-707 Poznań

Subscription rate is 40 USD – by bank transfer
(50 USD by cheque payment)

Account number:

Bank Spółdzielczy Łubowo
O/Poznań, ul. Gołębia 4, 61-834 Poznań
52 1610 1188 0010 5066 2000 0001

Koszt rocznej prenumeraty wynosi 100 zł na terenie kraju
i 40 USD za granicą – opłata przelewem bankowym
(przy płatności czekiem należność wynosi 50 USD)

Wpłaty należy dokonywać na konto:

Bank Spółdzielczy Łubowo
O/Poznań, ul. Gołębia 4, 61-834 Poznań
52 1610 1188 0010 5066 2000 0001
SWIFT: GBW CPLPP