

Glistnik jaskółcze ziele (*Chelidonium majus* L.) we współczesnej terapii – wskazania i bezpieczeństwo stosowania

Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Zakładu: dr hab. Mirosława Krauze-Baranowska, prof. nadzw.

GREATER CELANDINE (CHELIDONIUM MAJUS L.) IN MODERN THERAPY – INDICATIONS AND SAFETY OF USE

SUMMARY

The perception that herbal drugs are completely safe results in registering them as OTC drugs or dietary supplements. That is why they are often used without previous consultation with physicians or pharmacists. As a result, a growing number of reports on adverse effects of raw materials and herbal drugs has been published. More information on contraindications, side effects, interaction is also found in the European Medicines Agency (EMA) monographs even of well known medicinal raw materials. As a result, the plant materials which have been used in medicine for centuries are being gradually eliminated, including greater celandine herb.

In this article the biological activities of greater celandine extracts and alkaloids isolated from this plant are presented. The long-term drug use, including inconsistency with the indications and contraindications, as well as with other drugs can cause serious complications, mainly associated with liver dysfunction. However, it does not mean that greater celandine plant material as well as its extracts should be eliminated from the treatment. They should be used, as many other OTC drugs, under strict control by a patient who is aware of the risks.

KEY WORDS: CHELIDONIUM MAJUS – ISOQUINOLINE ALKALOIDS – BIOLOGICAL ACTIVITY – SAFETY OF USE

Chelidonium majus L. – glistnik jaskółcze ziele jest rośliną występującą w stanie naturalnym w Europie, Azji oraz Ameryce Południowej. Przetwory z glistnika, tj. nalewki, napary stosowane są w medycynie tradycyjnej od wieków; pierwsze wzmianki o zastosowaniu glistnika w medycynie znajdują się w „Papyrusie Ebersa” (lata 1550-1553 p.n.e) (1). Podstawowym wskazaniem do stosowania preparatów zawierających ziele glistnika jaskółczego ziela jest terapia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, będących wynikiem stanów spastycznych w obrębie dróg żółciowych (2, 3). Niemniej w medycynie tradycyjnej wyciągi z *Chelidonii herba* znalazły zastosowanie również jako środki

o działaniu uspokajającym (ułatwiają zasypianie), hipotensyjnym, przeciwbólowym, przeciwzapalnym, hepatochronnym, antyalergicznym, znieczulającym, moczopędnym i przeciwobrzękowym. Szereg aktywności potwierdzono badaniami w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* na zwierzętach. Badania te ujawniły również aktywność przeciwwirusową, przeciwdrobnoustrojową i przeciwnowotworową wyciągów alkoholowych z ziela glistnika (2, 4, 5, 6).

Pomimo szerokiego zakresu aktywności biologicznej i ugruntowanej pozycji *Chelidonii herba* wśród surowców leczniczych, obserwuje się działania zmierzające do eliminacji surowca i jego przetworów z lecznictwa. Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w ogłoszeniu z dnia 4 sierpnia 2010 r. pisze, że „nie poleca się stosowania produktów leczniczych zawierających ten surowiec roślinny”. Z treści ogłoszenia Prezesa URPL, WMiPB wynika, że „ryzyko stosowania surowca do celów leczniczych przeważa nad znikomą korzyścią terapeutyczną (...)”. Jednocześnie wskazuje się, że również European Medicines Agency (EMA) podjęła działania celem wpisania *Chelidonium maius* na europejską listę ziół, których ryzyko stosowania przekracza akceptowane korzyści lecznicze (7).

Skład chemiczny

Alkaloidy

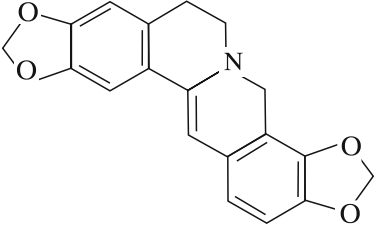
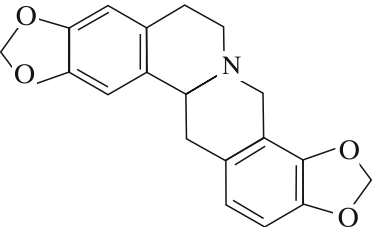
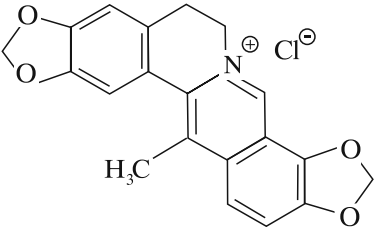
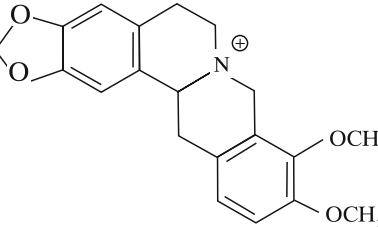
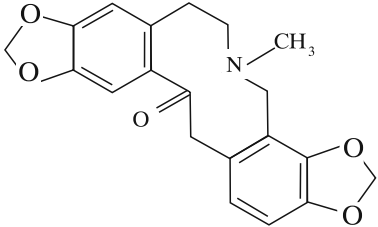
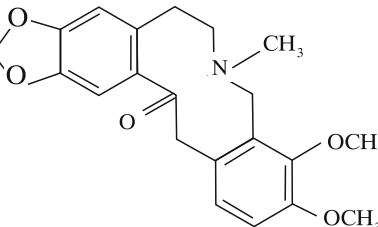
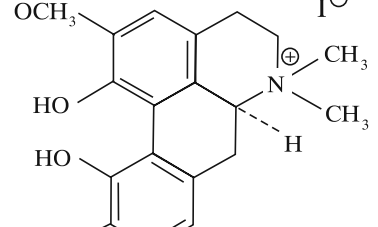
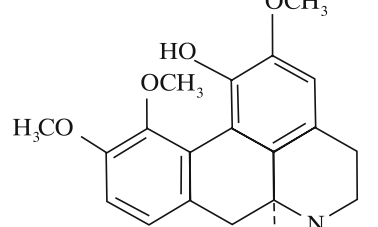
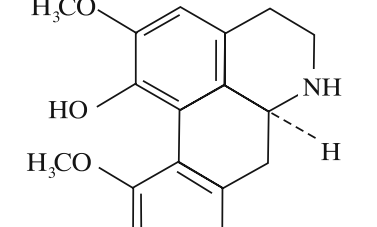
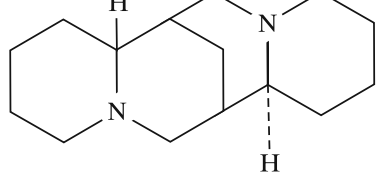
O aktywności biologicznej wyciągów z *Chelidonium majus* L., podobnie jak innych przedstawicieli rodziny *Papaveraceae* (Makowate), decydują w głównej mierze alkaloidy. Są to głównie alkaloidy izochinolinowe. Roślina zawiera ponadto również alkaloid chinolizydynowy – sparteinę (związek charakterystyczny dla rodziny *Fabaceae* – Bobowate) (8, 9, 10).

W zespole alkaloidów *Chelidonium* zidentyfikowano łącznie ponad 30 związków (tab. 1).

Tabela 1. Alkaloidy zidentyfikowane w *Chelidonium majus* L. (11, 12, 13).

Pochodne benzenofenantrydyny	<p>Chelidonina</p>	<p>alfa-homochelidonina</p>	<p>Sangwinaryna</p>
	<p>Oksysangwinaryna</p>	<p>Nitydyna</p>	<p>Norsangwinaryna</p>
	<p>Dihydronitydyna</p>	<p>Oksynitydyna</p>	<p>Chelerytryna</p>
	<p>Norchelerytryna</p>	<p>Dihydrochelidonina</p>	<p>Chelerybina</p>
	<p>Chelamidyna</p>	<p>Chelamina</p>	<p>Chelidimeryna</p>
	<p>Chelidimeryna</p>		

Pochodne benzenofenantrydny	<p>Chelulutyna</p>	<p>Dihydrochelulutyna</p>	<p>N-dimetylo-9,10-dihydroksysangwinaryna</p>
	<p>Dihydrosangwinaryna</p>	<p>Dihydrochelerubina</p>	<p>Dihydrocheleretryna</p>
	<p>Oksychelidonina</p>	<p>10-Hydroksychelidonina</p>	<p>10-Hydroksy-homochelidonina</p>
	<p>Norchelidonina</p>	<p>Izochelidonina</p>	
	<p>Koptyzyna</p>	<p>Berberyna</p>	<p>Dihydroberberyna</p>
Pochodne protoberberyny			

Pochodne protoberberyny	<p>Dihydrokoptyzyna</p> 	<p>Stylopina</p> 	<p>Korysamina</p> 	
	<p>Tetrahydroberberyna</p> 			
Pochodne protopiny	<p>Protopina</p> 	<p>Allokryptopina</p> 		
Pochodne aporfiny	<p>Magnofloryna</p> 	<p>Korydyna</p> 	<p>Norkorydyna</p> 	
	Pochodne chinolizydyny	<p>Sparteina</p> 		

Dominującymi alkaloidami są chelidonina, chelerytryna, sangwinaryna, berberyna, koptyzyna i stylopina (9).

Badania fitochemiczne korzeni i ziela glistnika wskazują na znaczne różnice zarówno w składzie jakościowym, jak i ilościowym zespołu związków alkaloidowych.

Surowiec farmakopealny (FP VIII) – *Chelidonii herba* powinien zawierać nie mniej niż 0,6% alkaloidów w przeliczeniu na chelidoninę. Analizy ilościowe wskazują, że zawartość alkaloidów w ziele rośliny wynosi 0,1-1%, natomiast w korzeniach sięga 3% (9).

Istotny wpływ na zawartość poszczególnych alkaloidów w surowcu ma czas zbioru. Synteza alkaloidów ma charakter dynamiczny i istotny wpływ na jej przebieg ma światło i temperatura. Za przykład mogą posłużyć wyniki badań zawartości chelidoniny, sangwinaryny, berberyny i koptyzyny w ziele, korzeniach oraz soku mlecznym *Ch. majus*. Stężenie sangwinaryny w soku mlecznym w ciągu dnia może wzrosnąć nawet dwukrotnie, tj. od 1,5% rano do 3% wieczorem w miesiącach letnich. W tym samym czasie stężenie koptyzyny wzrasta od 6 do 10%. W ciągu nocy stężenie alkaloidów w soku stopniowo maleje. W efekcie o poranku ich zawartość w soku jest na zbliżonym poziomie. Podobne zmiany w stężeniu alkaloidów odnotowano w ziele i korzeniach *Ch. majus*. Jednocześnie wykazano, że korzenie glistnika, w porównaniu do ziela, syntetyzują do 20 razy więcej chelidoniny i sangwinaryny. Wykazano, że w zespole związków alkaloidowych *Chelidonii radix* dominuje chelidonina, podczas gdy w ziele – koptyzyna (13, 14, 15).

Kwasy organiczne

W zespole kwasów organicznych w ziele *Ch. majus* zidentyfikowano kwas: jabłkowy, cytrynowy i chelidonowy. Obecne są też pochodne kwasu cynamonowego i benzoowego (1,2%): kwasu p-kumarowego (0,06%), ferulowego (0,02%), kawowego (0,4%), gentyzynowego (<0,01%), p-hydroksybenzoowego (<0,01%). Są to głównie pochodne estrowe, mianowicie: kwas (-)-2-(E)-kawoilo-D-glicerynowy; kwas (-)-4-(E)-kawoilo-L-treoninowy; lakton kwasu (-)-2-(E)-kawoilo-L-treoninowego, a także już wcześniej wykryty w niektórych gatunkach *Fabaceae*, *Brassicaceae* i *Urticaceae*, kwas (+)-(E)-kawoilojabłkowy (16, 17).

Karotenoidy

Ilość związków karotenoidowych w wysuszonym ziele dochodzi do 1,36%, z czego 0,11% obecnych jest w kwiatach. Surowiec zawiera niewielkie ilości α - i β -karotenu oraz α - i β -kryptoksantyny. Głównym

karotenoidowym związkiem w surowcu jest (E)-luteino-5,6-epoksyd. Na podstawie widma UV-Vis, czasów retencji i ko-chromatografii z wzorcami zidentyfikowano w surowcu: wiolaksantynę, flawok-santynę, chryzantemoksantynę, (9Z)-luteino-epoksyd, (13Z)-luteino-5,6-epoksyd oraz E- luteinę (18).

Flawonoidy

W liściach, łodygach i kwiatach dominują związki flawonoidowe z grupy flawonoli – pochodne kwercetyny i kemferolu. Ich zawartość w ziele sięga 2%. Interesującym jest brak związków flawonoidowych w owocach i nasionach rośliny (19).

Aktywność biologiczna substancji czynnych wyizolowanych z *Chelidonium majus*

Własności cytotoksyczne (20-26)

Aktywność cytotoksyczną alkaloidów *Chelidonium majus* – chelidoniny, sangwinaryny, chelerytryny, koptyzyny potwierdziły badania *in vitro* na NK/Ly mysich komórkach chłoniaka oraz izolowanym DNA. Ustalono, że mechanizm działania poszczególnych związków jest różny.

Chelerytryna, sangwinaryna i koptyzyna wbudowując się w strukturę DNA, izolowanego z komórek chłoniaka, powodują jej uszkodzenie, co prowadzi do apoptozy. Wykazano, że sangwinaryna powoduje nasilenie ekspresji proapoptycznego białka Bax jak również aktywuje kaskadę kaspazową. Uwalnianie proapoptycznych białek przez alkaloidy glistnika jaskółczego ziela do cytoplazmy, jest skorelowane z wpływem na przepuszczalność błony komórkowej.

W przeciwieństwie do wymienionych alkaloidów, chelidonina nie wykazuje powinowactwa do DNA i jest mniej cytotoksyczna wobec NK/Ly mysich komórek chłoniaka. Podkreśla się, że mechanizm działania związku jest podobny do winblastyny – hamuje polimeryzację tubulin i blokuje cykl komórkowy w fazie mitozy, zwiększa ilość zmienionych (rozwiązanych) chromatyn.

Cytotoksyczność alkaloidów *Ch. majus* wiąże się również z blokowaniem oddychania komórkowego, co prowadzi do śmierci komórki. Taki mechanizm działania wykazują chelerytryna, sangwinaryna, berberyna i koptyzyna, mające czwartorzędowy atom azotu w strukturze. Ponadto obecne w strukturze związków reaktywne ugrupowanie iminowe jest zdolne do hamowania aktywności enzymów i innych białek z grupą nukleofilową. Efektem tego jest hamowanie przez chelerytrynę aktywności kinazy proteinowej C, której zwiększona aktywność oraz ekspresja kodującego ją genu, są czynnikami etiopatogennymi

niektórych nowotworów, np. niedrobnokomórkowego raka płuc. W badaniach *in vitro* potwierdzono, że stosowanie chelerytryny z cisplatyną zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na terapię cisplatyną.

Badania *in vitro* na komórkach mięsaka S180 potwierdziły zdolność berberyny do hamowania syntezy DNA i RNA. Ponadto związek dezaktywuje topoizomery, hamuje aktywność cyklooksygenazy II oraz odwrotnej transkryptazy RNA wirusów uczestniczących w procesie nowotworzenia. Berberyna hamuje proces angiogenezy poprzez inhibicję ekspresji metaloproteinaz. W badaniu *in vitro* na liniach komórkowych nowotworu przełyku, berberyna działa ponadto przeciwobrzękowo, hamując m.in. sekrecję interleukiny 6.

Doniesienia o aktywności cytotoksycznej alkaloidów *Chelidonium majus* dały początek badaniom nad ich stosowaniem w terapii nowotworów. Przykładem jest pochodna chelidoniny, zawierająca reszty kwasu tiofosforowego – Ukrain (ryc. 1).

Powyższy związek zarejestrowano w National Cancer Institute (Bethesda, Meryland, USA) pod symbolem NSC61570. Wykazano, że Ukrain stosowany z gemcitabiną jest skuteczny w terapii raka trzustki. W innych badaniach *in vivo* wykazano skuteczność pochodnej chelidoniny w profilaktyce nawrotów i po chirurgicznym usunięciu guza. Jednocześnie obserwowano pozytywny wpływ na wskaźniki systemu immunologicznego, w tym na poziom interferonu. Zakres stosowania tiofosforowej pochodnej chelidoniny obejmuje leczenie nowotworów, zespołu nabytego braku odporności, a także wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Mechanizm działania pochodnej tiofosforanowej chelidoniny nie jest jednak do końca poznany, co

sprawia, że jej stosowanie budzi wiele kontrowersji. Prawdopodobnie związek wpływa na wewnątrzkomórkowe zużycie tlenu, hamuje syntezę DNA, RNA i białek prowadząc w rezultacie do apoptozy komórki. Badania *in vitro* wykazały słabe hamowanie polimeryzacji tubulin, prowadzące do zatrzymania komórkowego cyklu w fazie G₂/M. Związek zwiększa ilość limfocytów T, zwłaszcza limfocytów pomocniczych, a obniża poziom limfocytów T supresorowych. Niemniej Ukrain wykazuje liczne działania niepożądane, jak krwawienia z guza, gorączka, nudności, uczucie zmęczenia, reakcje alergiczne.

Działanie przeciwskurczowe (5, 16, 17)

Działanie przeciwskurczowe wyciągów z ziela glistnika jest wypadkową aktywności szeregu grup związków syntetyzowanych przez roślinę – głównie alkaloidów.

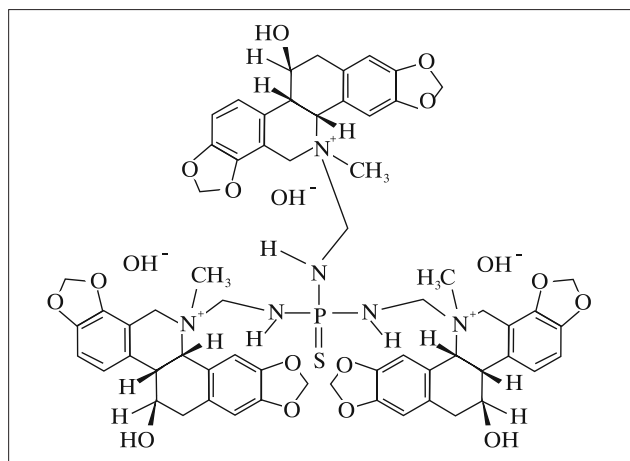
Działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie 1,0 g chelidoniny odpowiada 0,53 g papaweryny. Badania na izolowanym mięśniu jelita królika potwierdziły, że chelidonina działa papawerynopodobnie. Dowiedziono jednocześnie, że chelidonina, wyraźniej od koptyzyny i protopiny, zmniejsza skurcze indukowane chlorkiem baru. Z kolei skurcze wywoływane parasympatikomimetykiem – karcholem, chelidonina hamowała niekompetycyjnie, poprzez wpływ na układ parasympatyczny. Spośród badanych alkaloidów, w modelu skurczów indukowanych przykładanym polem elektrycznym, chelidonina najslabiej wpływała na relaksację mięśnia.

Działanie przeciwskurczowe wykazuje również berberyna. Związek hamuje napływ zewnątrzkomórkowego wapnia, jak i jego uwalnianie z magazynów komórkowych mięśni gładkich jelita, co skutkuje zmniejszeniem napięcia mięśni przewodu pokarmowego. W badaniach na izolowanym jelicie świni gwinejskich wykazano, że berberyna hamuje skurcze indukowane zarówno acetylocholiną, jak i kationami baru.

Działanie rozkurczowe surowca na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego wzmagają frakcja kwasów organicznych, zwłaszcza pochodnych kwasu cynamonowego. Badania *in vitro* na izolowanym jelicie krętym szczura wykazały słabe hamowanie przez kwas kawoilojabłkowy skurczów mięśni, indukowanych acetylocholiną (do 7% redukcji skurczu mięśnia).

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (25, 26, 28, 29, 30)

Chelidonina i jej tiofosforowa pochodna oraz chelerytryna w mieszaninie z sangwinaryną, wykazują zdolność do nieodwracalnego hamowania reakcji deaminacji oksydatywnej serotoniny i tyraminy, ka-



Ryc. 1. Ukrain (27).

talizowanej przez wątrobowy mitochondrialny enzym monoaminooksydazę (MAO). Właściwości inhibicji enzymu mogą mieć w przyszłości znaczenie w zastosowaniu obydwu alkaloidów jako leków przeciwdepresyjnych.

W badaniach wykazano, że chelerytryna, chelidonina i sangwinaryna hamowały enzymatyczną hydrolizę acetylocholinę katalizowaną przez enzym acetylocholinesterazę. Alkaloidy odwracalnie hamowały enzym, przy czym wykazano, że chelidonina jest kompetycyjnym inhibitorem, a chelerytryna i sangwinaryna wykazują silniejsze działanie o mieszanym mechanizmie. Ponieważ poprawa przewodnictwa cholinergicznego jest jednym z kierunków leczenia choroby Alzheimera, działanie to może mieć znaczenie w objawowej terapii tej choroby.

Berberyna wpływa również na funkcjonowanie OUN. Działa przeciwłękowo, neuroprotekcynie, hamując aktywność monoaminooksydaz A i B, acetylocholin esterazy, a także hydroksylaz tyrozyny i tryptofanu.

Na funkcjonowanie układu nerwowego mogą mieć wpływ też inne związki syntetyzowane przez *Chelidonium majus*. Jednym z nich jest kwas chelidonowy. Związek silnie hamuje aktywność dekarboksylazy glutaminianowej. Z tego powodu wskazuje się na możliwość zastosowania kwasu chelidonowego w regulacji syntezy głównego neuroprzekaźnika „hamującego” w OUN, tj. kwasu γ -aminomasłowego, np. w terapii padaczki.

Działanie przeciwzapalne (25, 26, 31, 32)

Chelerytryna, podobnie jak bliska jej strukturalnie sangwinaryna, wykazuje silne działanie przeciwzapalne, które opiera się na kilku rozpoznanych mechanizmach.

Jednym z nich jest zdolność czwartorzędowych pochodnych benzenofenantrydiny, w tym chelerytryny, do hamowania katalizowanej przez cyklooksygenazę przemiany kwasu arachidonowego do tromboksanu A_2 . Ponadto, zarówno chelerytryna jak i sangwinaryna, w przeciwieństwie do chelidoniny, są silnymi inhibitorami 5-lipooksygenazy leukocytarnej i słabszymi 12-lipooksygenazy, przy czym działanie chelerytryny jest słabsze. Dowiedziono, że działanie uwarunkowane jest obecnością ugrupowania iminowego, zdolnością formowania pseudo-zasad (zależnej od pH konwersji do formy alkanolaminy), a także obecnością pierścienia naftalenowego z 2,3-dioksolem.

Mechanizm oddziaływania z enzymem oparty jest na swoistej interakcji, polegającej na nukleofilowym ataku grupy SH enzymu na ugrupowanie iminowe alkaloidu. Hamowanie formacji leukotrienu LTB_4 i

12(S)-HETE (kwasu hydroksyeikozatetraenowego), mediatorów stanu zapalnego, jest jednym z mechanizmów działania przeciwzapalnego wykorzystywanego, np. w terapii astmy (leki przeciwleukotrienowe). Ponadto wymienione mediatory stymulują proliferację naskórkowych keratynocytów *in vivo* i *in vitro* oraz biorą udział w procesie nowotworzenia. Badania prowadzone na liniach komórkowych keratynocytów, które mogą posłużyć za model dla hiperproliferacyjnych chorób, jak łuszczyca, wykazały, że sangwinaryna oraz chelerytryna silnie hamują ich wzrost. Mechanizm działania ma być wynikiem hamowania lipooksygenaz. Ważnym jest fakt, że cytostatyczny efekt alkaloidów nie powoduje większych uszkodzeń błony komórkowej niż inne związki stosowane w terapii łuszczycy.

Działanie przeciwzapalne wykazuje również berberyna. Jest ono wynikiem hamowania cyklooksygenazy II oraz wytwarzania interleukiny-8, co potwierdziły badania w eksperymentalnym modelu zapalenia jelit u szczurów, wywołanym pochodną trinitrobenzenu. Z hamowaniem tworzenia prozapalnych cytokin oraz redukcją stresu oksydacyjnego (np. w alkoholowym uszkodzeniu wątroby) przez berberynę związane jest również jej działanie hepatoprotective.

Działanie przeciwzapalne alkaloidów z glistnika jaskółcze ziele wspomagają obecne w surowcu związki flawonoidowe – pochodne kemferolu, kwercetyny oraz karotenoidy.

Działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze (9, 25, 26, 33-38)

Chelerytryna w formie pseudo-zasady wykazuje aktywność przeciwbakteryjną. W badaniach *in vitro* odnotowano, że alkaloid jest nieskuteczny wobec szczepów bakterii Gram-ujemnych: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, działa natomiast na bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium smegmatis*. W badaniach wykazano także właściwości przeciwbakteryjne 8-hydroksylowych pochodnych chelerytryny i sangwinaryny wobec szczepów *Staphylococcus aureus* opornych na metycylinę.

Skutecznym i bezpiecznym w stosowaniu związkiem przeciwbakteryjnym jest berberyna. Potwierdzają to badania na dorosłych pacjentach z ostrą biegunką wywołaną enterotoksyną *Escherichia coli* i *Vibrio cholerae*. Berberyna ogranicza hipersekrecję wody i elektrolitów wywołaną toksyną cholery, jak i skraca czas pasażu treści pokarmowej przez jelito cienkie. Badania *in vitro* wykazały, że siarczan berberyny hamuje adhezję komórek *E. coli* do nabłonka śluzówki, co może być związane z blokowaniem i

zapobieganiem tworzenia fimbrii na powierzchni komórki bakterii.

Działanie przeciwbakteryjne wykazują również enzymy syntetyzowane przez glistnik jaskółcze ziele. Roślina syntetyzuje aktywne biologicznie białka: glikoproteiny o aktywności lektyny i DNA-azy, a także dwie zewnątrzkomórkowe peroksydazy (izolowane z lateksu soku mlecznego), które współuczestnicząc w tworzeniu nadtlenu wodoru i innych reaktywnych form tlenu, chronią roślinę przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Ponadto w roślinie obecne są również inhibitory proteiny cysteiny z grupy fitocystatyn – chelidocystatyny, które regulują endogenne proteiny oraz chronią rośliny przed szkodnikami. Badania wskazują, że enzymy mogą odgrywać istotną rolę w przeciwwirusowym i przeciwbakteryjnym działaniu soku mlecznego, wykorzystywanego w leczeniu kurzajek i brodawek, wywołanych m.in. przez wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Działanie przeciwwirusowe wykazuje również syntetyzowany przez *Ch. majus* sulfonowy polisacharyd – glikoaminoglikan, o masie cząsteczkowej 3800 Da. Badania *in vitro* prowadzone na liniach komórkowych limfocytów T szczególnie wrażliwych na infekcje wirusem HIV wykazały, że glikoaminoglikan hamuje rozprzestrzenianie się wirusa HIV z komórki do komórki oraz obniża aktywność odwrotnej transkryptazy wirusa. Działanie to związane jest prawdopodobnie ze zdolnością wiązania różnych białek i blokowaniem oddziaływania patogenu z receptorem CD-4. Badania *in vivo* na myszach nie wykazały jednocześnie efektów toksycznych. Z powodu potencjalnych możliwości zastosowania substancji w terapii HIV badania nad mechanizmem jej działania są kontynuowane.

Czwartorzędowe pochodne benzofenantrydyny wykazują także działanie przeciwgrzybicze wobec szczepów *Candida albicans*, *Trichophyton*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum* i *Aspergillus fumigatus*.

Działanie na układ sercowo-naczyniowy (25, 26)

Zarówno badania na zwierzętach, jak i badania kliniczne wykazały, że podanie berberyny zapobiega epizodom niedokrwinnym prowadzącym do komorowej tachyarytmii. Związek działa inotropowo dodatnio, a także zapobiega przerostowi lewej komory serca poprzez hamowanie proliferacji komórek mięśniowych. Badania na zwierzętach wykazały, że berberyna może zmniejszać opóźnienie depolaryzacji w mięśniach komór i w ten sposób przyczyniać się do działania przeciwarytmicznego. Działania te są po części wynikiem wpływu na układ sympatyczny, uwalniania wewnątrzkomórkowego wapnia, a także blokowania

kanałów potasowych w komórkach mięśni serca. Jednocześnie berberyna wykazuje działanie hipotensyjne, w tym przez antagonizowanie α_1 -adrenoreceptorów, hamowanie konwertazy angiotensyny, uwolnienie NO/cGMP ze ścian aorty, jak również usprawnienie ekspresji m-RNA endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOS). Berberyna ponadto korzystnie wpływa na profil lipidowy poprzez zmniejszenie ekspresji receptora LDL.

Działanie żółciopędne (25, 26)

Berberyna zwiększa wydzielanie żółci, według mechanizmu hydrocholeretycznego, gdzie następuje zwiększenie wydzielania żółci, bez wzrostu zawartości kwasów żółciowych.

Aktywność biologiczna wyciągów z ziele glistnika jaskółczego ziele

Wyciągi pozyskiwane z surowców leczniczych to bardzo złożone mieszaniny związków chemicznych o różnych własnościach fizykochemicznych. Tym samym, spektrum aktywności biologicznej wyciągów uzależnione jest w dużej mierze od przyjętej procedury ekstrakcji. Podobnie jest w przypadku wyciągów z ziele glistnika. Niemniej, śledząc doniesienia literaturowe, niejednokrotnie brak jest informacji o użytym do ekstrakcji rozpuszczalniku.

W terapii dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, będących wynikiem stanów spastycznych w obrębie dróg żółciowych, stosowane są głównie ekstrakty alkoholowo-wodne z ziele glistnika, zawierające różne stężenia alkoholu. Badania na osobnikach zdrowych potwierdziły, że stosowanie alkoholowo-wodnych ekstraktów z ziele glistnika, zawierających 1,5% alkaloidów w przeliczeniu na chelidoninę, powoduje zwiększenie przepływu żółci. Natomiast stosowane w terapii schorzeń dróg żółciowych o podłożu spastycznym, powodują wyraźną poprawę (7). Badania potwierdzają, że działanie rozkurczowe na mięśnie gładkie wyciągów z surowca warunkują alkaloidy. Należy jednak pamiętać, że w ekstraktach z ziele glistnika obecne są również związki polifenolowe wzmagające wydzielanie żółci, w tym pochodne kwasu hydroksycynamonowego (15, 16, 39).

W badaniach na szczurach wykazano, że ekstrakty alkoholowe z ziele glistnika hamują wydzielanie soku żołądkowego i działają ochronnie na śluzówkę żołądka. Wyciągi z glistnika zwiększają uwalnianie prostaglandyny E_2 i obniżają poziom leukotrienów, przeciwdziałając tym samym powstawaniu wrzodów żołądka, stymulowanych indometacyną (6).

Bardzo niespójne są wyniki badań wpływu wyciągów z ziele glistnika na funkcję wątroby. Z jednej strony

wskazuje się na działanie hepatochronne, z drugiej strony pojawiło się szereg doniesień o działaniu hepatotoksycznym.

Działanie hepatochronne wyciągów alkoholowych z ziela glistnika związane jest z usprawnieniem przepływu żółci (60). Jednak coraz częściej odnotowywane są przypadki hepatotoksyczności przebiegającej z powiększeniem wątroby, zapaleniem wątroby, podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych i wysokim poziomem bilirubiny osoczowej (40). W większości przypadków objawy te towarzyszyły stosowaniu preparatów złożonych, zawierających m.in. ekstrakty z *Chelidonium majus* (41, 42). Mimo to, działania niepożądane przypisano jedynie ekstraktom z glistnika. Przekonanie o tym, że to właśnie one są powodem działań niepożądanych spotęgowane jest badaniami aktywności pojedynczych alkaloidów *Chelidonium* na zwierzętach. Rezultaty badań nie są jednak jednoznaczne.

Chelerytryna i sangwinaryna obecne głównie w korzeniu i kłączu (0,7-1,1% chelerytryny i 0,1-0,4% sangwinaryny) oraz w małych ilościach w nadziemnych częściach (ok. 0,04% chelerytryny i 0,01% sangwinaryny), mogą być powodem hepatotoksyczności. Uzależnione jest to jednak od dawki. Dojelitowa dawka 10 mg/kg u szczurów wywoływała potwierdzone histologicznie uszkodzenie komórek wątroby oraz podwyższenie aktywności enzymów AlAT i AspAT (o 50 i 100%). Z kolei dawka dobową 0,2 mg/kg chelerytryny i sangwinaryny podawana szczurom przez 56 dni nie dawała symptomów uszkodzenia komórek wątroby. Również stosowanie u szczurów wyciągów z *Chelidonium majus* w dawkach 50-100-krotnie większych od tych stosowanych u ludzi nie wpływało na pogorszenie parametrów wątrobowych. Jednocześnie badanie *in vitro* aktywności wyciągu alkoholowego z *Chelidonii herba* na komórki wątroby dowiodło, że podawany w zalecanych dawkach wykazuje niski poziom toksyczności porównywalny z lekami roślinnymi o potwierdzonym bezpieczeństwie stosowania, takimi jak wyciąg z *Ginkgo biloba* (43-47).

Powyższe wyniki skłaniają do wniosku, że stosowanie wyciągów z glistnika zgodnie ze wskazaniami i w zalecanych dawkach powinno być bezpieczne.

Wskazania i przeciwwskazania

Według The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), wskazaniem do stosowania surowca może być objawowe leczenie łagodnych i umiarkowanych skurczów wyższego odcinka przewodu pokarmowego, schorzeń pęcherzyka i dróg żółciowych oraz dolegliwości dyspeptycznych. Średnia dawka dobową dla dorosłych i dzieci powyżej 12. roku życia

to 1,2-3,6 g surowca, 125-700 mg standaryzowanego wodno-alkoholowego wyciągu odpowiadającego 9-24 mg alkaloidów (w przeliczeniu na chelidoninę), 2-4 ml nalewki (1:10) 3 razy dziennie lub 1-2 ml wyciągu płynnego (1:1) 3 razy dziennie (48).

Polecając doustne preparaty zawierające wyciągi z glistnika należy pamiętać, że przeciwwskazaniem do ich stosowania jest niedrożność przewodów żółciowych, współistniejące lub przebyte choroby wątroby, jednoczesne stosowanie innych leków zaburzających przejściowo funkcje wątroby. W przypadku kuracji trwającej dłużej niż cztery tygodnie, wskazane jest badanie poziomu aktywności enzymów wątrobowych (48).

Wyciągów z *Ch. majus* nie powinno się stosować w jaskrze, chorobie wrzodowej oraz w czasie ciąży. Nawet przy stosowaniu dawek zalecanych, mogą występować łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, tj. niestrawność, nudności, biegunki, nasilające się przy długotrwałym stosowaniu. Z kolei stosowanie dużych dawek może spowodować bóle brzucha, skurcze przewodu pokarmowego, nietrzymanie moczu, ospałość, bóle i pieczenie w jamie ustnej, nadmierne ślinienie, nudności i biegunki. Ciężkie zatrucia charakteryzują się zawrotami i bólami głowy, zaburzeniami świadomości, sennością, śpiączką, spadkiem ciśnienia tętniczego, tachykardią (48).

Wymienione powyżej działania uboczne zwykle pojawiają się po dłuższym stosowaniu, tj. powyżej dwóch miesięcy. Niejednokrotnie są efektem „samoleczenia” i (lub) interakcji preparatów zawierających wyciągi z glistnika z innymi lekami. Dowodzą tego opisane w literaturze jednostkowe przypadki. W jednym z nich pacjent pomimo podniesionych parametrów wskazujących na cholestazę przyjmował preparat zawierający ekstrakty z ziela glistnika jaskółcze ziele (5-7:1) oraz kłącza kurkumy (13-22:1). Po 5 dniach przyjmowania odnotowano patologiczny wzrost parametrów wątrobowych – AlAT do około 1000 U/l (norma <35 U/l), a bilirubiny do około 200 $\mu\text{mol/l}$ (norma <18 $\mu\text{mol/l}$). Odstawienie preparatu skutkowało przywróceniem funkcji wątroby w ciągu czterech tygodni (49). Podobne objawy odnotowywano u osób, które preparaty *Chelidonium* (tj. *Cholarist* i *Panchelidon N* – tabletki zawierające suchy wyciąg z kwitnącego ziela glistnika; *Neurochol C* – drażetki zawierające wyciągi alkoholowe z ziela glistnika, ziela mniszka lekarskiego i ziela piołunu) stosowały w terapii kamicy żółciowej, przy bólu po prawej stronie brzucha lub dyspepsji. W większości przyjmowały one jeszcze inne leki. Odstawienie preparatów glistnika skutkowało przywróceniem prawidłowych parametrów wątrobowych (7, 40, 41).

Przedstawione powyżej informacje dowodzą, że wyciążi z glistnika jaskółczego ziele, jak również zawierające je preparaty złożone, powinny być stosowane pod kontrolą lekarza, lub przynajmniej po konsultacji z farmaceutą.

Piśmiennictwo

1. Kawalko MJ. Historie ziołowe. KAW. Lublin 1986.
2. Yilmaz BS, Ozbek H, Citiglu GS i wsp. Analgesic and hepatoprotective effects of *Chelidonium majus* L. Ankara. J Fac Pharm 2007; 36:9-20.
3. Biswas SJ, Bhattacharjee N, Khuda-Bukhsh AR. Efficacy of a plant extract (*Chelidonium majus* L.) in combating induced hepatocarcinogenesis in mice. Food Chem Toxicol 2008; 46:1474-87.
4. Haberlein H, Tschiersch KP, Boonen G i wsp. *Chelidonium majus* L.: Components with *in vitro* affinity for the GABA_A receptor. Positive cooperation of alkaloids. Planta Med 1996; 62:227-31.
5. Hiller KO, Ghorbani M, Schilcher H. Antispasmodic and relaxant activity of chelidonine, protopine, coptisine, and *Chelidonium majus* extracts on isolated guinea-pig ileum. Planta Med 1998; 64:758-60.
6. Gilca M, Gaman L, Panait E i wsp. *Chelidonium majus* – an integrative review: traditional knowledge versus modern findings. Forsch Komplementmed 2010; 17:241-8.
7. www.urpl.gov.pl.
8. Barton D, Nakanishi K, Meth-Cohn O. Comprehensive natural products chemistry. Vol 4, Amino acids, peptides, porphyrins and alkaloids (red. JW Kelly). Elsevier, Amsterdam 1999.
9. Colombo ML, Bosio E. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (*Papaveraceae*). Pharmacol Res 1996; 3:127-34.
10. Kopytko YF, Dargaeva TD, Sokolskaya TA i wsp. New methods for the quality control of a homeopathic matrix tincture of Greater Celandine. Pharm Chem 2005; 39:40-5.
11. Shafiee A, Jafarabadi AH. Corydine and norcorydine from the roots of *Chelidonium majus*. Planta Med 1998; 64:489.
12. Necas M, Dosta J, Kejnovska I i wsp. Molecular and crystal structures of (C)-homochelidonine, (C)-chelamine, and (K)-norchelidonine. J Molecul Struct 2004; 734:1-6.
13. Tome F, Colombo ML. Distribution of alkaloids in *Chelidonium majus* and factor affecting their accumulation. Phytochem 1995; 40:37-9.
14. Wichtl M, Bisset NG. Herbal Drug and Pharmaceuticals. A Handbook for Practice on Scientific Basis. Medpharm, Stuttgart 2004.
15. Fulde G, Wichtl M. Analytic von Schollkrau. Dtsch Apoth Zgt 1994; 134:1031-5.
16. Boegge SC, Kesper S, Verspohl EJ i wsp. Reduction of ACh-induced contraction of rat isolated ileum by coptisine, (+)-caffeoylmalic acid, *Chelidonium majus* and *Corydalis lutea* extracts. Planta Med 1994; 62:173-4.
17. Hahn R, Nahrstedt A. Hydroxycinnamic acid derivatives caffeoylmalic and new caffeoylaldonic esters from *Chelidonium majus*. Planta Med 1993; 59:71-5.
18. Horvath G, Molnar P, Farkas A i wsp. Separation and identification of carotenoids in flowers of *Chelidonium majus* L. and inflorescences of *Solidago canadensis* L. Chromatographia 2010; 1-6.
19. Stancic-Rotaru M, Mititelu M, Crasmaru M i wsp. Spectroanalytical profile of flavonoids from *Chelidonium majus* L. Roum Biotechnol Lett 2003; 8:1093-100.
20. Vavreckova C, Gawlik I, Muller K. Benzophenanthridine alkaloids of *Chelidonium majus*; II. Potent inhibitory action against the growth of human keratinocytes. Planta Med 1996; 62:491-4.
21. Barreto MC, Pinto E, Arrabaca JD. Inhibition mouse liver respiration by *Chelidonium majus* isoquinoline alkaloids. Toxicol Lett 2003; 146:37-47.
22. Shalimov SA, Grinevich YuA, Martynenko SV i wsp. Antimetastatic effect of the preparation of thiophosphorous acid and celandine alkaloids *in vivo* after removal of primary tumors. Exper Oncol 2003; 25:152-4.
23. Kaminsky VO, Lootsik MD, Stoika RS. Correlation of the cytotoxic activity of four different alkaloids, from *Chelidonium majus* (greater celandine), with their DNA intercalating properties and ability to induce breaks in the DNA of NK/Ly murine lymphoma cells. Central Europ J Biol 2006; 1:2-15.
24. Gao Z, Tang L, Su B i wsp. Effects of protein kinase C inhibitor, chelerythrine chloride, on drug-sensitivity of NSCLC cell lines. Chin J Lung Cancer 2007; 10:455-60.
25. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, Berberine – review article. Phytother Res 2008; 22:999-1012.
26. Wongbutdee J. Physiological effects of berberine – Review article. Thai Pharma Health Sci J 2009; 4:78-83.
27. http://proukrain.com/.
28. Porter TG, Martin DL. Chelidonic acid and other conformationally restricted substrate analogues as inhibitors of rat brain glutamate decarboxylase. Biochem Pharmacol 1985; 34:4145-50.
29. Kuznetsova LP, Nikolskaya EB, Sochilina EE i wsp. Inhibition of enzymatic hydrolysis of acetylthiocholine with acetylcholinesterase by principal alkaloids isolated from *Chelidonium majus* and *Macleaya* and by derivative drugs. Tsitologiya 2001; 43:1049-50.
30. Iagodina OV, Nikolskaia EB, Faddeeva MD. Inhibition of liver mitochondrial monoamine oxidase activity by alkaloids isolated from *Chelidonium* and *Macleaya* and by their derivative drugs. Tsitologiya 2003; 45:1032-7.
31. Ko FN, Chen I, Wu SJ i wsp. Antiplatelet effects of chelerythrine chloride isolated from *Zanthoxylum simulans*. Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res 1990; 1052:360-5.
32. Vavreckova C, Gawlik I, Muller K. Benzophenanthridine alkaloids of *Chelidonium majus*; I. Inhibition of 5- and 12-lipoxygenase by a non-redox mechanism. Planta Med 1996; 62:397-401.
33. Rogelj B, Popovic T, Ritonja A i wsp. Chelidocystatin, a novel phytoconstituent from *Chelidonium majus*. Phytochem 1998; 49:1645-9.
34. Song JY, Yang HO, Pyo SN i wsp. Immunomodulatory activity of protein bound polysaccharide extracted from *Chelidonium majus*. Archiv Pharmacol Res 2002; 25:158-64.
35. Gerencer M, Turecek PL, Kistner O i wsp. *In vitro* and *in vivo* anti-retroviral activity of the substance purified from the aqueous extract of *Chelidonium majus* L. Antiv Res 2006; 72:153-6.
36. Nawrot R, Lesniewicz K, Pienkowska J i wsp. A novel extracellular peroxidase and nucleases from a milky sap of *Chelidonium majus*. Fitoter 2007; 78:496-501.
37. Zuo GY, Meng FY, Hao XY i wsp. Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* L. (*Papaveraceae*) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Pharm Pharmaceut Sci 2008; 11:90-4.
38. Cirić A, Vinterhalter B, Savikin-Fodulović K i wsp. Chemical analysis and antimicrobial activity of methanol extracts of Celandine (*Chelidonium majus* L.) plants growing in nature and cultured *in vitro*. Arch Biol Sci 2008; 60:7-8.
39. Vahlensieck U, Hahn R, Winterhoff H i wsp. The effect of *Chelidonium majus* herb extract on cholestasis in the isolated perfused rat liver. Planta Med 1995; 61:267-70.
40. Moro PA, Cassetti F, Giugliano G i wsp. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): Review of literature and report of a new case. J Ethnopharmacol 2009; 124:328-32.
41. Benninger J, Schneider HT, Schuppan D i wsp. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*). Gastroenterol 1999; 117:1234-7.
42. Stickel F, Poschl G, Seitz HK i wsp. Acute hepatitis induced by Greater Celandine. Scand J Gastroenterol 2003; 38:565-8.
43. Dalvi RR. Sanguinarine, it's a potential as a liver toxic alkaloid present in the seeds of *Argemone mexicana*. Experiment 1985; 41:77-8.
44. Ulrichova J, Walterowa D, Vavreckova C i wsp. Cytotoxicity of benzo(c)phenanthridinium alkaloids in isolated rat hepatocytes. Phytother Res 1996; 10:220-3.
45. Jagiełło-Wójtowicz E, Jeleniewicz K, Chodkowska A. Effects of acute and 10 day treatment with benzophenanthridine type alkaloids from *Chelidonium majus* L. on some biochemical parameters in rats. Herba Polon. 2000; 46:303-7.
46. Adler M, Appel K, Canal T i wsp. Wirkung von Schöllkrautextrakten an humanen Hepatocyten *in vitro*. Toxicol Lett 2006; 164:210-11.
47. Mazzantia G, Di Sottoa A, Franchittob A i wsp. *Chelidonium majus* is not

hepatotoxic in Wistar rats, in a 4 weeks feeding experiment. *J. Ethnopharmacol* 2009; 126:518-24. **48.** ESCOP Monographs, Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, Stuttgart 2003.

49. Rifai K, Flemming P, Manns MP i wsp. 58-Jähriger Patient mit schwerer cholestatischer Hepatitis. *Internist* 2006; 46:749-751. **50.** www.ConsumerReports.org. **51.** www.emea.europa.eu.

otrzymano/received: 15.06.2011
zaakceptowano/accepted: 05.07.2011

Adres/address:
*dr farm. Piotr Migas
Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
tel.: (58) 349-31-62
e-mail: pmig@gumed.edu.pl