

## Męczennica cielista (*Passiflora incarnata* L.) – roślina lecznicza o wielokierunkowym działaniu farmakologicznym

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Dagmara Mirowska-Guzel  
<sup>2</sup>II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa  
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Iwona Kurkowska-Jastrzębska, prof. IPiN

---

PASSIFLOWER (*PASSIFLORA INCARNATA* L.)  
– THE PLANT SHOWING MULTIPLE  
PHARMACOLOGICAL ACTIVITY

### SUMMARY

Discovered in XVI-century in Peru, *Passiflora incarnata* is a traditional herb drug with an unusual therapeutic potential and a long history of use. For hundreds of years it was traditionally used to treat neuralgic pain, painful menstruation, menopause, insomnia, anxiety, hyperactivity and also for the relief of mild symptoms of mental stress. Experimental studies have confirmed anxiolytic, sedative and anticonvulsant properties of this plant. Clinical trials have concerned on use of Passionflower in patients suffering from insomnia and generalized anxiety disorder. New reports about positive influence in addiction treatment by alleviating withdrawal syndrome (caused by nicotine, alcohol, benzodiazepines and cannabinoids) and in treatment of ADHD show still unused therapeutic potential of Passionflower. Active compounds still require identification, the mechanism of action remains unclear and it is necessary to develop an appropriate method of preparing the extract. In conclusion there is a great need for carrying out more experimental and clinical trials to prove the effectiveness of the *Passiflora incarnata*. That may allow to use this plant in new therapeutic indications in the future.

---

KEY WORDS: *PASSIFLORA INCARNATA*, HERBAL DRUG,  
INSOMNIA, ANXIETY, EPILEPSY, ADHD

---

### Wstęp

Męczennica cielista (*Passiflora incarnata* L.) jest jedynym gatunkiem wśród 500 reprezentujących rodzaj *Passiflora*, który posiada monografię oraz status leku roślinnego według Europejskiej Agencji Leków (EMA – European Medicines Agency). Jej tradycyjne stosowanie w krajach Unii Europejskiej jest dobrze udokumentowane, chociaż nadal brakuje badań w pełni potwierdzających jej skuteczność działania (1).

Męczennica jest byliną pnącą występującą naturalnie w ciepłych i tropikalnych regionach Ameryki Południowej, Środkowej i Północnej. W badaniach archeologicznych odkryto jej nasiona datowane na kilka tysięcy lat, co świadczy o spożywaniu owoców męczennicy już

przez rdzennych mieszkańców Ameryki (2). Pierwsze informacje o potencjale medycznym męczennicy pojawiły się w 1569 roku. Hiszpański badacz Monardus przebywając w Peru, opisał roślinę stosowaną przez tamtejszych mieszkańców w leczeniu bezsenności i napięcia nerwowego. Zwrócił on szczególną uwagę na kwiaty – przypominające koronę cierniową Chrystusa, co znalazło później odzwierciedlenie w nazwie rodziny *Passifloraceae* od łacińskiego słowa *passio* – cierpienie (3, 4). Do najlepiej poznanych gatunków rodzaju *Passiflora* należą męczennica jadalna (*Passiflora edulis* L.) mająca owoce znane pod nazwą marakuja oraz męczennica cielista (*Passiflora incarnata* L.) mająca prawdopodobnie największy potencjał terapeutyczny (5). O szerokim, tradycyjnym stosowaniu tej drugiej rośliny (nie tylko na terenie Ameryki, ale także w krajach europejskich) świadczą liczne monografie (m.in. European Pharmacopoeia, ESCOP Monographs, British Pharmacopoeia, U.S. Homeopathic Pharmacopoeia, Pharmacopoeia Heveltica, Pharmacopoe Francaise) (3-6).

Surowcem farmaceutycznym *Passiflora incarnata* są wysuszone nadziemne części rośliny wraz z kwiatami i owocami. Wyciąg przygotowuje się z ziela męczennicy za pomocą etanolu (40-90 % v/v), metanolu (60% v/v) lub acetonu (40% v/v). Powinien on zawierać minimum 2% flawonoidów w przeliczeniu na witeksynę (7). Dzienna dawka wynosi od 0,5 do 8,0 g sproszkowanego ziela. W przypadku wyciągów etanolowych wynosi ona od 0,5 do 16 ml w zależności od stosunku suchego wyciągu do rozpuszczalnika (1).

### Badania doświadczalne

Komitet ds. Roślinnych Produktów Leczniczych (HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products) przy Europejskiej Agencji Leków (EMA – European Medicines Agency) zaznaczył, że pomimo długiego tradycyjnego stosowania męczennicy, wciąż brakuje badań potwierdzających jej skuteczność (1). Badania farmakologiczne głównie skupiają się na jej ośrodkowym

działaniu – uspokajającym, przeciwlękowym, przeciwdrgawkowym oraz wspomagającym leczenie uzależnień od alkoholu, nikotyny i tetrahydrokannabinolu THC.

#### **Działanie uspokajające i przeciwlękowe**

W badaniu sprzed piętnastu lat oceniano wpływ wodnego oraz wodno-alkoholowego wyciągu z nadziemnych części męczennicy cielistej na zachowanie myszy w różnych testach behawioralnych. Wodny wyciąg męczennicy cielistej w dawkach 400 i 800 mg/kg m.c. wykazywał efekt uspokajający w teście schodów (obniżona liczba wspięć i liczby wejść na schody), obniżał aktywność lokomotoryjną w teście swobodnej eksploracji oraz przedłużał czas snu zwierząt po pentobarbitalu. Wodno-alkoholowy wyciąg w żadnej z zastosowanych dawek nie wykazał właściwości sedatywnych, natomiast w dawce 400 mg/kg m.c. ujawnił działanie przeciwlękowe. Potwierdziły to wyniki testu schodów, w którym zaobserwowano zwiększoną liczbę wspięć oraz pokonanych schodów, zwiększoną aktywność ruchową, a także wydłużenie czasu spędzonego w jasnej części w teście ciemnego i jasnego pola. W zależności od użytego rozpuszczalnika do przygotowania wyciągu męczennicy, obserwowano różne efekty terapeutyczne i odmienny wpływ na zachowanie zwierząt w testach behawioralnych (8).

W badaniu na zwierzętach przeprowadzonym przez Dhawan i wsp. (9) porównywano aktywność biologiczną różnych wyciągów męczennicy cielistej (*Passiflora incarnata* L.) oraz męczennicy jadalnej (*Passiflora edulis* L.). Okazało się, że tylko metanolowy wyciąg męczennicy cielistej w dawce 125 mg/kg m.c. wykazywał działanie przeciwlękowe w teście uniesionego labiryntu (EPM – Elevated Plus Maze) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej syrop prosty. Ponadto efekt ten był porównywalny do podania diazepamu w dawce 2 mg/kg m.c. Męczennica jadalna nie wykazywała efektu przeciwlękowego po podaniu wyciągu metanolowego, chloroformowego, wodnego, czy eterowego. Należy zaznaczyć, że tylko w wyciągach metanolowych oznaczono wysokie stężenia flawonoidów i glikozydów (9).

W kolejnym badaniu tych samych autorów (10) sprawdzano, które części rośliny (tj. liście, łodyga, kwiaty, korzeń, cała roślina) wykazują działanie przeciwlękowe. Okazało się, że metanolowy wyciąg z liści (D = 100 mg/kg m.c.), łodygi (D = 125 mg/kg m.c.), kwiatów (D = 200 mg/kg m.c.) i całej rośliny (D = 300 mg/kg m.c.) wpływał na przedłużenie przebywania zwierząt w otwartym ramieniu EPM, co jest potwierdzeniem działania przeciwlękowego tych wyciągów. Działania takiego nie zaobserwowano w przypadku stosowania wyciągu z korzenia męczennicy (10).

W innym badaniu przeprowadzonym przez ten sam zespół badaczy (11), podjęto próbę znalezienia zależności pomiędzy działaniem a zastosowaną dawką wyciągu męczennicy. Okazało się, że metanolowy wyciąg z liści *Passiflora incarnata* wykazuje działanie przeciwlękowe w dawce 100 mg/kg m.c., działanie uspokajające i przeciwdrgawkowe w dawce 200 mg/kg m.c. oraz działanie przeciwzapalne (porównywalne do podania 150 mg/kg m.c. kwasu acetylosalicylowego) w dawce 400 mg/kg m.c. (11).

Dhawan i wsp. (11) wysunęli przypuszczenie, że działanie przeciwlękowe męczennicy ujawnia się jedynie w przypadku stosowania wyciągu metanolowego. W celu sprawdzenia tej teorii Sampath i wsp. (12) oceniali przeciwlękowe działanie trzech frakcji uzyskanych z wodno-etanolowego wyciągu *Passiflora incarnata* w teście EPM. Najsilniejsze działanie wykazano dla frakcji chloroformowej, a nieznacznie słabsze dla butanolowej w dawkach 150-300 mg/kg m.c. Frakcja eteru naftowego nie wykazała żadnego działania. Żadna z frakcji nie wpłynęła na dystans pokonany przez zwierzęta w teście otwartego pola, a dalsze zwiększanie dawek nie spowodowało wystąpienia działania uspokajającego. Autorzy podjęli także próbę oznaczenia w wyciągach cząsteczek benzoflawnonu oraz chryzyny, jak się okazało bezskutecznie (12).

Jak się okazuje nie tylko metanolowy i wodno-alkoholowy, ale także etanolowy wyciąg z męczennicy wykazuje działanie przeciwlękowe w teście EPM. Podczas badania podawano doustnie myszom etanolowy wyciąg w dawkach 150, 375 i 600 mg/kg m.c.; jako leku standardowego użyto diazepamu w dawce 1,5 mg/kg m.c. Okazało się, że tylko dawka 375 mg/kg m.c. wykazała działanie przeciwlękowe. Jako prawdopodobne wyjaśnienie dla tego zjawiska, autorzy zaproponowali fenomen U-kształtnej krzywej zależności dawka-odpowiedź. Dootrzewnowe podanie flumazenilu w dawce 3 mg/kg m.c. na 15 min przed doustnym podaniem wyciągu nie wywołało oczekiwanego działania przeciwlękowego męczennicy. Przypuszcza się, że jej działanie jest związane z układem GABA-ergicznym poprzez wpływ na receptory GABA<sub>A</sub>/BDZ (13).

#### **Działanie przeciwdrgawkowe**

Podanie dootrzewnowe etanolowego wyciągu z liści *Passiflora incarnata* w dawkach 80 i 160 mg/kg m.c. wydłużało czas snu u myszy po uprzednim podaniu pentobarbitalu. Wyciąg męczennicy przedłużał czas utajenia początku napadu padaczkowego po podaniu pentylenotetrazolu (PTZ) oraz skracał jego okres w porównaniu do grupy kontrolnej. W stopniu zależnym od dawki wyciąg obniżał wywołaną amfetaminą aktywność lokomotoryjną i powodował wydłużenie okresu utajenia ruchów ogona (3).

Leczenie padaczki jest niezwykle trudne ze względu na często występujące działania niepożądane oraz toksyczność związaną z przewlekłym stosowaniem leków, a przy tym u 30% chorych dochodzi do napadów padaczkowych pomimo stosowanej terapii.

Nadal prowadzone są badania nad poszukiwaniem nowych leków. W badaniu eksperymentalnym oceniano przeciwdrgawkowe działanie męczennicy cielistej w drgawkach klonicznych wywołanych iniekcją PTZ u myszy. Zwierzętom podawano drogą dootrzewnową: wodno-alkoholowy wyciąg z męczennicy w dawkach 0,05; 0,1; 0,2 i 0,4 mg/kg m.c., lek standardowy diazepam w dawkach 0,5 i 1 mg/kg m.c. oraz fizjologiczny roztwór soli (10 ml/kg m.c.) jako kontrolę. Po 30 min. podawano PTZ w dawce 90 mg/kg m.c. w celu wywołania napadu padaczkowego. Wyciąg w dawce 0,4 mg/kg m.c. oraz diazepam w dawce 1 mg/kg m.c. przedłużały okres potrzebny do wystąpienia drgawek oraz skracały czas ich trwania w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyciąg z męczennicy w dawce 0,4 mg/kg m.c. całkowicie chronił przed wystąpieniem drgawek i śmiercią zwierząt. Flumazenil i nalokson podane 5 min przed wyciągiem z męczennicy blokowały jej przeciwdrgawkowe działanie – sugeruje to udział układów GABA-ergicznego i opioidowego w mechanizmie działania męczennicy (14).

Zachęteni działaniem przeciwdrgawkowym męczennicy, Narayanan i wsp. (15) sprawdzali jej wpływ na neurochemiczne i behawioralne uszkodzenia pojawiające się w chorobie Parkinsona (PD – Parkinson's Disease). Przez cztery dni podawano myszom neurotoksynę: 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydynę (MPTP) w celu wywołania objawów choroby. Następnie przez 14 dni ordynowano metanolowy wyciąg z liści męczennicy w dawkach 200 i 400 mg/kg m.c. Po zakończeniu szeregu badań behawioralnych (m.in. test rotarod, test katalepsji, analiza chodu) przeprowadzono badania biochemiczne w wyizolowanej tkance prądkowia. Myszy, którym podano neurotoksynę miały obniżone stężenie dopaminy (DA), podwyższone stężenie enzymu monoaminotransferazy-B (MAO-B) oraz glutaminianu w porównaniu do zdrowych osobników. Dwutygodniowe podawanie wyciągu z męczennicy znacząco zwiększyło stężenie DA oraz obniżyło poziom MAO-B i glutaminianu u myszy z chorobą Parkinsona. Stężenia antyoksydantów, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), peroksydaza glutationowa (GPx) i zredukowany glutation, również były obniżone w prądkowiu myszy z PD, ale po dwutygodniowym podawaniu wyciągu z liści męczennicy doszło do przywrócenia ich fizjologicznego poziomu. Podanie wyciągu z męczennicy wpłynęło korzystnie na wyniki badań behawioralnych w modelu PD. Wyniki

tego badania pokazują potencjalnie korzystne działania wyciągu *Passiflora incarnata* w leczeniu choroby Parkinsona (15).

W najnowszym badaniu opublikowanym w 2012 r. sprawdzano podwójny ochronny efekt wodno-etanolowego wyciągu męczennicy cielistej u myszy z indukowaną za pomocą PTZ epilepsją i związaną z tym depresją ponapadową. W 1, 5, 10 i 15 dni doświadczenia myszom podawano PTZ dootrzewnowo w dawce 50 mg/kg m.c., a następnie mierzono czas i częstość wystąpienia drgawek oraz aktywność lokomocyjną i nieruchomość w teście wymuszonego pływania (FST – Forced Swimming Test). Pomędzy 5 a 15 dniem badania, zwierzętom podawano różne dawki wyciągu z męczennicy (150, 300 i 600 mg/kg m.c. dootrzewnowo), diazepam (2 mg/kg m.c.) lub sam nośnik. Ostatniego dnia, po zakończeniu testów behawioralnych, przeprowadzono testy biochemiczne w celu oznaczenia stężenia serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). W grupach otrzymujących wyciąg z męczennicy zaobserwowano znaczące obniżenie częstości wystąpienia drgawek oraz skrócenie czasu znieuruchomienia w teście pływania. Ponadto wyciąg wpłynął stabilizująco na stężenie 5-HT i NA, które normalnie ulegają obniżeniu po podaniu PTZ. Wyciąg z męczennicy nie tylko hamował wystąpienie drgawek, ale także zmniejszał częstość występowania depresji po napadzie padaczkowym, czego nie wykazano w przypadku diazepamu (16).

#### ***Łagodzenie objawów odstawiennych i leczenie uzależnień***

Dhawan i wsp. (17) oceniali prawdopodobny wpływ benzoflawonu (BZF) wyizolowanego z nadziemnych części męczennicy, na łagodzenie objawów po odstawieniu nikotyny. Przez 7 kolejnych dni myszy otrzymywały winian nikotyny w dawce 2 mg/kg m.c. oraz kombinację nikotyny (2 mg/kg m.c.) i BZF w dawkach 1, 5, 10, 20 mg/kg m.c. Ostatniego dnia badania, w godzinę po podaniu nikotyny i benzoflawonu, we wszystkich grupach dołączono nalokson w dawce 2 mg/kg m.c. Podanie antagonisty receptorów opioidowych wywołało efekt nagłego odstawienia nikotyny, co tłumaczy się prawdopodobnym udziałem układu nagrody w mechanizmie uzależnienia. Myszy otrzymujące dodatkowo benzoflawon w dawkach 10 i 20 mg/kg m.c. nie wykazywały objawów „głodu nikotynowego” w porównaniu z grupą otrzymującą samą nikotynę. Nawet pojedyncza dawka BZF (20 mg/kg m.c.), podana myszom uzależnionym od nikotyny (po 14 dniowej ekspozycji), chroniła przed pojawieniem się niektórych objawów spowodowanych jej odstawieniem (17).



W kolejnym eksperymencie ci sami autorzy (18) badali wpływ benzoflawonu podawanego jednorazowo i przewlekłe na wystąpienie tolerancji oraz zależności od morfiny u myszy. Zwierzęta zostały wprowadzone w stan uzależnienia poprzez podawanie przez dziewięć kolejnych dni siarczanu morfiny w dawce 10 mg/kg m.c./dwa razy dziennie. Trzy badane grupy otrzymywały dodatkowo wyciąg z metanolo- wego wyciągu męczennicy cielistej BZF w dawkach 10, 50 i 100 mg/kg m.c. Okazało się, że jednocześnie podawanie morfiny i benzoflawonu opóźniało rozwój tolerancji na przeciwbólowe działanie morfiny oraz łagodziło objawy z odstawienia (wywołane jednorazowym podaniem naloksonu) w porównaniu do grupy otrzymującej samą morfinę. Podanie pojedynczej dawki BZF myszom uzależnionym od morfiny również łagodziło fizyczne objawy odstawienia wywołane podaniem naloksonu (18).

W celu wywołania uzależnienia od kannabinoidów przez 6 kolejnych dni myszom podawano tetrahydrokannabinol (THC) w dawce 10 mg/kg m.c. Dwie kolejne grupy otrzymywały THC oraz benzoflawon w dawkach 10 i 20 mg/kg m.c. również przez sześć dni. U myszy otrzymujących jednocześnie THC i BZF wykazano znacząco słabsze rozwinięcie się tolerancji i zależności niż u zwierząt otrzymujących tylko THC. Siódmego dnia po podaniu SR-141716A – selektywnego antagonisty receptorów kannabinoidowych (10 mg/kg m.c., p.o.) we wszystkich badanych grupach stwierdzono zachowania charakterystyczne dla zespołu abstynencyjnego (drzenie kończyn, potrząsanie głową). Niemniej jednak znacznie rzadziej występowały one w grupach otrzymujących dodatkowo BZF. Ponadto jednocześnie podanie benzoflawonu z THC chroniło przed rozwojem tolerancji i zależności od kannabinoidów. Wskazuje to na potencjalną przydatność benzoflawonu w łagodzeniu objawów z odstawienia u osób uzależnionych od kannabinoidów, choć takich badań klinicznych jak to tej pory nie przeprowadzono (19).

W świetle potwierdzonej przez badaczy użyteczności benzoflawonu w leczeniu objawów uzależnienia od morfiny, nikotyny i THC, przeprowadzono badania nad uzależnieniem od alkoholu etylowego. W doświadczeniu oceniano wpływ męczennicy na łagodzenie objawów stanów lękowych pojawiających się w momencie odstawienia alkoholu (objawiające się wzmożoną aktywnością ruchową). Przez 6 kolejnych dni myszom podawano dwa razy dziennie alkohol w dawce 2 g/kg m.c. lub alkohol i benzoflawon w dawkach 10, 20 i 50 mg/kg m.c. W grupach otrzymujących dodatkowo BZF zaobserwowano znacząco rzadziej występujące objawy abstynencyjne oraz zmniejszoną

częstość występowania stanów lękowych niż w grupie standardowej (20).

Z powodu dużego prawdopodobieństwa wystąpienia uzależnienia podczas terapii beznodiazepinami, istnieje potrzeba odkrycia nowego skutecznego leku przeciwłękowego i nasennego, który ponadto będzie bezpieczny podczas długotrwałego stosowania. Dhanwan i wsp. (3) badali możliwość rozwinięcia się tolerancji i uzależnienia podczas przewlekłego stosowania benzoflawonu. Przez trzy tygodnie myszom podawano BZF w trzech dawkach – 10, 50 i 100 mg/kg m.c. 25 dni po zakończeniu badania zachowanie zwierząt pozostało niezmienione, co sugeruje, że benzoflawon nie wykazuje charakteru uzależniającego i można go stosować przewlekłe (3).

Amerykańscy badacze przeprowadzili badanie oceniające wpływ wodnego wyciągu z *Passiflora incarnata* na początkowy okres wrażliwości szczurów na nikotyne. Niskie stężenia nikotyny w początkowym okresie jej podawania nasilają aktywność lokomotoryjną zwierząt, natomiast po długotrwałym stosowaniu działanie to zanika. Przez pierwsze cztery dni zwierzęta otrzymywały 0,4 mg/kg m.c. nikotyny lub placebo. W grupie szczurów otrzymujących nikotyne zaobserwowano dwukrotnie większą aktywność ruchową niż w grupie kontrolnej. Różnica była znacząca zwłaszcza pomiędzy 15 a 40 min po podaniu nikotyny. Piątego dnia badania obu grupom podano 800 mg/kg m.c. wyciągu z męczennicy lub placebo, a następnie nikotyne i placebo jak przez 4 pierwsze dni. Szczury, które otrzymały preparat męczennicy wykazały taki sam poziom aktywności ruchowej jak grupa kontrolna. Męczennica wpływa na początkowy okres wrażliwości na nikotyne, który odgrywa znaczącą rolę w dalszym rozwoju uzależnienia. Poszukiwanie związków chemicznych wpływających na ten okres, może istotnie dla leczenia uzależnienia od nikotyny u ludzi (21).

### Badania kliniczne

Pomimo długotrwałego stosowania w tradycyjnym lecznictwie istnieje niewiele badań dotyczących klinicznego zastosowania męczennicy cielistej i nie wszystkie odpowiadają wymaganiom Dobrej Praktyki Badań Klinicznych (GCP – Good Clinical Practice). Potwierdzono jej korzystny wpływ na poprawę jakości snu oraz w leczeniu uzależnienia od opiatów. Ponadto przeprowadzono badania nad przeciwłękowym działaniem męczennicy w zespole lęku uogólnionego i w okresie przedoperacyjnym, które są dobrze i szeroko udowodnione w modelach zwierzęcych. Najbardziej obiecujący eksperyment dotyczył porównywalnej skuteczności męczennicy do działania metylofenidatu w leczeniu ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) u dzieci.

## Uzależnienia

Terapia klonidyną w celu przerwania uzależnienia od opioidów należy do najczęściej wybieranych metod terapeutycznych. Detoksykacja przebiegająca w ten sposób ma jednak swoje ograniczenia, m.in. brak korzystnego wpływu na stan psychiczny chorego. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą zostało przeprowadzone u 65 osób uzależnionych od opioidów. Wszyscy badani otrzymywali przez 14 dni 0,8 mg klonidyny oraz po 60 kropli nalewki z męczennicy cielistej lub placebo. Za pomocą testu zależności od opioidów (SOWS – short opiate withdrawal scale) w dwóch grupach wykazano porównywalną efektywność leczenia fizycznych objawów odstawienia. Pacjenci otrzymujący dodatkowo męczennicę ujawniali znacząco lepszą kondycję psychiczną (22).

## Lęk

Ci sami autorzy przeprowadzili pilotażowe randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą w grupie 36 pacjentów zdiagnozowanych z zespołem lęku uogólnionego (wg Kryterium DMS IV). Pacjentów zgodnie z randomizacją podzielono na dwie grupy – pierwsza otrzymywała 45 kropli wyciągu z *Passiflora incarnata* oraz placebo (tabletki), druga natomiast oksazepam w dawce 30 mg i placebo w postaci kropli przez okres 4 tyg. Nie wykazano różnicy w poziomie lęku pomiędzy grupami. Oksazepam wykazał szybsze rozpoczęcie działania, co jest charakterystyczne dla działania BDZ, ale przy tym spowodował więcej problemów z wydajnością pracy (23).

Pacjenci przed podaniem znieczulenia miejscowego oraz zabiegami chirurgicznymi odczuwają lęk. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo zostało przeprowadzone w celu oceny przeciwłękowego działania męczennicy u ludzi. 60 pacjentów pomiędzy 25 a 45 rokiem życia podzielono na dwie grupy. Na 90 min przed planowanym zabiegiem operacyjnym pacjentom z pierwszej grupy podano 500 mg suchego wyciągu z *Passiflora incarnata*, a drugiej placebo. W celu oceny poziomu lęku przeprowadzono wywiad z pacjentami z wykorzystaniem skali numerycznej (gdzie 0 to brak lęku a 10 maksymalny poziom lęku) w czasie 10, 30, 60 i 90 min po zastosowaniu premedykacji. Okazało się, że męczennica zmniejszała lęk przedoperacyjny nie wywołując sedacji i nie zaburzając funkcji psychomotorycznych (24).

W innym badaniu oceniano wpływ męczennicy na poziom lęku u pacjentów przed znieczuleniem podpajęczynówkowym. Do badania zostało zakwalifikowanych 60 osób w wieku od 25 do 55 lat. Pół godziny przed zabiegiem przeprowadzono ocenę podstawowych pa-

rametrów hemodynamicznych, poziomu lęku, sedacji i funkcji psychomotorycznych. Następnie pacjentów podzielono na dwie grupy: pierwsza otrzymywała męczennicę (700 mg/5 ml wodnego wyciągu), a druga placebo. Przed samym wykonaniem znieczulenia ponownie przeprowadzono pomiary. Zanotowano statystycznie znaczącą różnicę w poziomie lęku pomiędzy badanymi grupami. Autorzy badania sugerują, że męczennica cielistka może być wykorzystana w przyszłości do zmniejszania lęku przed znieczuleniem, ponieważ wykazuje działanie przeciwłękowe, nie wpływając przy tym na funkcje psychoruchowe, parametry hemodynamiczne oraz nie zwiększając senności (25).

## Sen

Sugeruje się, że męczennica cielistka może poprawiać jakość snu w następstwie swojego działania przeciwłękowego. W wcześniejszych badaniach wykazano, że sen po podaniu męczennicy charakteryzował się dłuższą fazą REM, a pacjenci po przebudzeniu byli bardziej rześcy i wypoczęci (3). W celu potwierdzenia wpływu męczennicy cielistej na jakość snu przeprowadzono badanie w grupie zdrowych ochotników. 41 osób w wieku 18-35 lat przez tydzień piło herbatę z liści *Passiflora incarnata* lub z liści pietruszki (placebo) przed snem. Wszyscy uczestnicy badania codziennie prowadzili dzienniki snu, a 10 losowo wybranych osób zostało również zbadanych za pomocą polisomnografu podczas ostatniej nocy. Zanotowano znaczącą statystycznie różnicę w jakości snu na korzyść herbaty z męczennicy (26).

## ADHD

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) dotyka od 3 do 5% dzieci w wieku szkolnym. Lekami pierwszego wyboru są stymulanty (m.in. metylofenidat, który jest inhibitorem wychwytu zwrotnego DA), ale ok. 30% leczonych nie toleruje bądź nie odpowiada na leczenie tą grupą leków. W trwającym 8 tyg. badaniu udział wzięło 34 dzieci ze zdiagnozowanym ADHD (DSM IV). Badanych podzielono na dwie grupy – pierwsza otrzymywała preparat z męczennicy dwa razy dziennie w dawce 0,04 mg/kg m.c./dobę, natomiast druga – metylofenidat w dawce 1 mg/kg m.c./dobę. Oceny ewentualnego wpływu substancji na stan chorych dokonywano przeprowadzając wywiady z rodzicami i nauczycielami (Parent and Teacher ADHD Rating Scale). Chorzy byli dodatkowo oceniani przez psychiatrę dziecięcą w 14, 28 i 56 dniu badania. Nie wykazano żadnych różnic pomiędzy grupami – dwa sposoby leczenia okazały się w takim samym stopniu korzystne klinicznie. Jednakże liczba przypadków rezygnacji z terapii była wyższa w grupie leczonej

metylofenidatem. Dodatkowo w tej grupie częściej występowały problemy z zaburzoną łaknieniem oraz ogólna nerwowość (27).

### Toksyczność i działania niepożądane

Powszechnie uważa się, że leki ziołowe jako preparaty naturalne są bezpieczniejsze od syntetycznych i nie wykazują działań niepożądanych (26). W celu zbadania ostrej toksyczności, zwierzętom podawano wyciąg z męczennicy w stopniowo zwiększanych dawkach. Dopiero w dawce 900 mg/kg m.c. wyciąg powodował wystąpienie drgawek i niedowład kończyn. Dawka śmiertelna ( $LD_{50}$ ) wyciągu z męczennicy wynosi odpowiednio po podaniu:

- doustnym > 15 g/kg m.c. (myszy i szczury),
- dootrzewnowym: 3,5 g/kg m.c. (szczury), 3,1 g/kg m.c. (myszy),
- podskórnym > 10 g/kg m.c. (szczury), 8,3 g/kg m.c. (myszy).

Przeprowadzono także badania nad toksycznością podostrą. Podawanie szczurom wyciągu z męczennicy w dawce 600 mg/kg m.c. przez okres 4 tyg. nie wykazało żadnych toksycznych objawów ani wystąpienia genotoksyczności. Brakuje informacji na temat możliwego działania rakotwórczego oraz badań oceny toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej, dlatego nie zaleca się stosowania tego preparatu w okresie ciąży i laktacji (1).

Opisano przypadek 34-letniej kobiety z częstoskurczem komorowym po zastosowaniu wyciągu z męczennicy. Trafiła ona do szpitala z mdłościami, wymiotami, sennością, wydłużonym odcinkiem QT, gdzie wymagała monitorowania EKG i dożylnego podażu płynów, po czym objawy ustąpiły. U kilku pacjentów leczonych z powodu bezsenności wyciąg z męczennicy spowodował alergiczne zapalenie naczyń. U pięciu pacjentów stosujących wyciąg z męczennicy, zanotowano zaburzenia świadomości (3, 28).

*Passiflora incarnata* może powodować sennosc, dlatego podczas jej stosowania należy unikać prowadzenia pojazdów i maszyn. Z powodu silnego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie męczennicę i inne leki o działaniu ośrodkowym (1).

### Podsumowanie

W obecnych czasach choroby ośrodkowego układu nerwowego stają się coraz większym problemem. Według badań amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego (NIMH – National Institute of Mental Health) obserwuje się znaczący wzrost częstości diagnozowania stanów lękowych, problemów ze snem i wzmożonym napięciem nerwowym.

Dlatego też intensywnie poszukuje się bezpiecznych leków bez działania uzależniającego, które mogą być wykorzystane w terapii tych schorzeń. Obecnie obserwuje się duże zainteresowanie badaczy preparatami roślinnymi ze względu na bezpieczeństwo ich stosowania. Męczennica cielistka jest tropikalną rośliną o dużym potencjale terapeutycznym i długiej historii stosowania w stanach lękowych i problemach z snem. Od setek lat była tradycyjnie używana w leczeniu bólu neuralgicznego, bolesnym miesiączkowaniu, menopauzie, hemoroidach, wrzodach i oparzeniach. Interesujące wyniki badań na zwierzętach wskazują również na nowe możliwości stosowania wyciągów z ziela męczennicy w łagodzeniu kaszlu, w doległościach astmatycznych, obniżonym libido, cukrzycy, chorobie Parkinsona, ADHD, w leczeniu uzależnienia od nikotyny, alkoholu, BDZ czy kannabinoidów (3).

Z powodu problemów z identyfikacją głównego związku lub związków aktywnych męczennicy, wciąż nie został wyjaśniony jej mechanizm działania. Najczęściej powtarzające się hipotezy dotyczą wpływu na aromatazę (benzoflawon i chryzyna) oraz na receptory układu GABA-ergicznego. W kilku badaniach podanie flumazenilu – antagonisty domeny BDZ receptorów GABA<sub>A</sub> spowodowało brak oczekiwanego efektu męczennicy (13, 14, 29). Flawonoidy wiążą się z dużym powinowactwem do benzodiazepinowej części receptora GABA<sub>A</sub>, ale wydaje się, że mogą oddziaływać również na receptory GABA<sub>C</sub>, jednak w inny sposób niż BDZ. Przeprowadzono badania *in vitro* dotyczące wpływu wyciągu męczennicy na neurony piramidalne hipokampu – wyciąg wywołał bezpośrednią aktywację receptorów GABA<sub>A</sub> zależną od dawki. Działanie to było znoszone przez podanie pełnego odwracalnego antagonisty GABA<sub>A</sub> – GABA-zyny. Autorzy sugerują, że za to działanie może być odpowiedzialny kwas aminomasłowy (GABA), który oznaczono w ekstrakcie w dużych ilościach (30). W badaniach *in vitro* wyciąg z kwiatów *Passiflora incarnata* (D = 425 mg) hamował wychwyt GABA do korowych synaptosomów, ale nie miał wpływu na uwalnianie GABA i na aktywność GABA-transaminazy. Wyciąg hamował również w zależności od stężenia wiązanie się SR95531 (antagonista GABA<sub>A</sub>) i CGP54626 (antagonista GABA<sub>B</sub>) do receptorów GABA. Nie miał jednak wpływu na etanolową i benzodiazepinową część receptora GABA<sub>A</sub>. Według autorów badania męczennica cielistka może być uznana za antagonistę receptora GABA<sub>B</sub> (31).

Odkryta w XVI wieku w Peru *Passiflora incarnata* ma niewątpliwie olbrzymi potencjał terapeutyczny. Poza dobrze znanym tradycyjnym zastosowaniem okazało się, że jej działanie może być korzystne także



w przypadku innych dolegliwości. Mechanizm działania oraz odpowiadające za niego składniki aktywne nadal wymagają identyfikacji. Dużym problemem w interpretacji badań jest wykorzystywanie przez badaczy różnych rozpuszczalników do przygotowywania wyciągów, a co za tym idzie zmienność zawartości i składu związków aktywnych, a także istnienie wewnątrzgatunkowych chemotypów. Konieczne jest opracowanie odpowiedniej metody przygotowywania wyciągu, która pozwoli na uzyskanie największych ilości substancji biologicznie czynnych. Należałoby także przeprowadzić więcej badań klinicznych potwierdzających skuteczność męczennicy, co może umożliwić w przyszłości zastosowanie jej w większej liczbie wskazań terapeutycznych.

### Piśmiennictwo

- EMA. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment Report on *Passiflora incarnata* L., Herba, London, 2008, 1-9.
- McGuire Ch. *Passiflora incarnata* (Passifloraceae): A new fruit crop. Economic botany 1999; 53: 161-176.
- Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: a review update. J Ethnopharmacol 2004; 94:1-23.
- Patel SS, Soni H, Mishra K i wsp. Recent updates on the genus *Passiflora*: A review. Int J Res Phytochem Pharmacol 2011; 1:1-16.
- British Pharmacopoeia 2009, Vol. III, Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations, Passion Flower.
- ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, *Passiflorae herba*, Passionflower, 2003; 359-363.
- European Pharmacopoeia 7.0.: Passionflower, *Passiflorae Herba*, 2008, 1209-1210.
- Soulimani R, Younos Ch, Jarmouni S i wsp. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. J Ethnopharm 1997; 57:11-20.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. Fitoterapia 2001a; 72:698-702.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. Fitoterapia 2001b; 72:922-926.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of central nervous system effects of *Passiflora incarnata* in experimental animals. Pharm Biol 2003; 41:87-91.
- Sampath C, Holbik M, Krenn L i wsp. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the Elevated Plus Maze in mice. Phytother Res 2011; 25:789-795.
- Grundmann O, Wang J, McGregor G i wsp. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. Planta Med 2008; 74:1769-1773.
- Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. BMC Complement Altern Med 2007; 26:1-16.
- Narayanan R, Muralidharan P. *Passiflora incarnata* Linn. leaf extract as neuroprotective agent in MPTP induced Parkinson's disease in mice. J Pharm Res 2011; 9:3108-3112.
- Singh B, Singh D, Goel RK. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. J Ethnopharm 2012; 139:273-279.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Nicotine reversal effects of benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. Add Biol 2002b; 7:435-441.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of morphine tolerance and dependence by *Passiflora incarnata* – a traditional medicine to combat morphine addiction. Pharm Biol 2002d; 40:576-580.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of cannabinoid (delta9-THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice: a possible therapy for cannabinoid addiction. J P P 2002c; 54:875-881.
- Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. J Ethnopharm 2002a; 81:239-244.
- Breivogel Ch, Jamerson B. Passionflower extract antagonizes the expression of nicotine locomotor sensitization in rats. Pharm Biol 2012; 50:1310-1316.
- Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri i wsp. Passionflower in the treatment of opiate withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. J Clin Pharm Ther 2001a; 26:369-373.
- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M i wsp. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther 2001b; 26:363-367.
- Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F i wsp. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2008; 106:1728-1732.
- Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B i wsp. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. J Anesth 2012; 26:39-44.
- Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. Phytother Res 2011; 25:1153-1159.
- Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Momeni F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Fut Drugs 2005; 2:609-614.
- Ulbricht C, Basch E, Boon H i wsp. An Evidence-Based Systematic Review of Passion Flower (*Passiflora incarnata* L.) by the Natural Standard Research Collaboration. J Diet Suppl 2008; 5:310-338.
- Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterization of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia 2000; 71:117-123.
- Elsas SM, Rossi DJ, Raber J i wsp. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method. Phytomed 2010; 17:940-949.
- Appel K, Rose T, Fiebich B i wsp. Modulation of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. Phytother Res 2011; 25:838-843.

otrzymano/received: 20.10.2014  
zaakceptowano/accepted: 19.11.2014

Adres do korespondencji:  
\*dr hab. n. med. Ewa Widy-Tyszkiewicz  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CePT  
ul. Banacha 1b  
02-097 Warszawa  
tel.: +48 (22) 116-61-60  
fax: +48 (22) 116-62-02  
e-mail: etyszkiewicz@wum.edu.pl