

*Justyna Chanaj-Kaczmarek, Michał Wysocki

Skład chemiczny, właściwości biologiczne i lecznicze ziela dymnicy lekarskiej (*Fumaria officinalis* L.)

Chemical composition, biological and therapeutic activity of fumitory herb (*Fumaria officinalis* L.)

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Wiesława Byłka

SUMMARY

The article presents the actual knowledge of chemistry and pharmacological activity of fumitory (*Fumaria officinalis* L.). The genus *Fumaria* (latin *fumus* – smoke) includes about 55 species of annual plants, occurring in Asia, North Africa, Europe. In Poland, *F. officinalis* overgrows fields, wastelands, the roadsides, gardens. *Fumariae herba* contains numerous isoquinoline and indenobenzazepine alkaloids, flavonoids (derivatives of quercetin and kaempferol), organic acids and mineral salts. The results of the research, including clinical trials, have shown that compounds contained in fumitory have a strong diastolic effect on the smooth muscles of the intestines, biliary tract, urinary tract and blood vessels, as well as increase or decrease the production of bile, according to the body's needs (amphocholeretic action). The extracts of *Fumariae herba* are used to relieve the symptoms of indigestion (feeling of fullness and bloating).

Keywords: chemical composition, therapeutic effect, pharmacological studies

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat chemizmu oraz aktywności farmakologicznej dymnicy lekarskiej (*Fumaria officinalis* L.). Rodzaj *Fumaria* L. (łac. *fumus* – dym) liczy ok. 55 gatunków roślin rocznych, występujących w Azji, na północy Afryki i w Europie. W Polsce dymnica lekarska porasta pola uprawne, nieużytki, przydroża i ogrody. Ziele dymnicy lekarskiej zawiera liczne alkaloidy izochinolinowe i indenobenzazepinowe, flawonoidy (pochodne kwercetyny i kemferolu), kwasy organiczne oraz sole mineralne. Wyniki badań, w tym również badań klinicznych, wskazują, że związki zawarte w surowcu wykazują działanie rozkurczowe na mięśnie gładkie jelit, dróg żółciowych i moczowych oraz naczyń krwionośnych, jak również zwiększają lub zmniejszają wytwarzanie żółci, stosownie do potrzeb organizmu (działanie amfocholeretyczne). Wyciągi z ziela dymnicy stosowane są w celu łagodzenia objawów niestrawności (uczucie pełności i wzdęcia).

Słowa kluczowe: skład chemiczny, działanie lecznicze, badania farmakologiczne

Wstęp

Fumaria officinalis – dymnica lekarska, zwana także dymnicą pospolitą, dymówką, rutką polną, ptasią rutą, kokoryczą lekarską oraz kokoryczem lekarskim, należy do rodziny *Fumariaceae* – Dymnicowatych. Dymnica lekarska jest rośliną roczną występującą niemal w całej Europie i Azji, na Wyspach Kanaryjskich, Maderze oraz w północnej Afryce; w Polsce jest pospolitym chwastem pól, ogrodów, ugorów i odłogów (1).

Dymnica lekarska osiąga wysokość do 50 cm. Łodyga jest wzniesiona lub dźwigająca się, gałęziasta, bogato ulistniona. Liście są szarozielone, podwójnie pierzastodzielne, o odcinkach pierzasto-

łoniastodzielnych. Kwiaty drobne, grzbieciste, zebrane w zwarte groniaste kwiatostany, barwy purpuroworóżowej, rzadziej białoróżowej, na szczycie ciemnopurpurowej (1, 2).

Związki chemiczne

Surowcem leczniczym jest ziele dymnicy (*Fumariae herba*) zebrane w pełni kwitnienia rośliny, zawierające nie mniej niż 0,40% sumy alkaloidów w przeliczeniu na protopinę (3, 4). Według danych literaturowych zawartość ta najczęściej waha się w granicach 0,5-1,0% (5).

Ziele dymnicy zawiera alkaloidy izochinolinowe (protopina = fumaryna, kryptopina, aurotensyna,

fumarytyna, chelidonina, sangwinaryna, korytuberyna) oraz alkaloidy indenobenzazepinowe (fumarytrydyna, fumarytryna, fumarofina) (6-10). Dominującym alkaloidem jest protopina, której zawartość w surowcu wynosi 0,08-0,40% (11). W ziele dymnicy występują także związki flawonoidowe (głównie glikozydy kwercetyny i kemferolu) (12-15), wolne kwasy fenolowe (*p*-kumarowy, synapinowy, ferulowy, protokatechowy, kawowy, chlorogenowy, izochlorogenowy) (6, 8, 9, 13), połączenia estrowe pochodnych kwasu hydroksycynamonowego z kwasem jabłkowym (11), a także śluzę, żywice, związki goryczowe, sole mineralne (potas) (16) oraz organiczne kwasy alifatyczne (fumarowy i jabłkowy) (8).

Działanie lecznicze

Ziele dymnicy lekarskiej zwiększa wytwarzanie żółci, stosownie do potrzeb organizmu, lub hamuje wydzielanie żółci w przypadku jej nadmiaru. Wykazano, że surowiec ma także właściwości cholecystokinetyczne (pobudzające opróżnianie pęcherzyka żółciowego), gdyż poprzez rozkurczający wpływ na zwieracz Oddiego ułatwia przepływ żółci do dwunastnicy (4, 6). Ponadto ziele dymnicy lekarskiej przywraca prawidłową perystaltykę jelit i regularne wypróżnienia, jak również wykazuje efekt spazmolityczny w obrębie dróg moczowych i naczyń krwionośnych (1, 6).

Zastosowanie lecznicze

Komitet ds. Produktów Leczniczych Roślinnych (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products) oraz ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) zalecają stosowanie ziela dymnicy lekarskiej jako tradycyjnego roślinnego produktu leczniczego w celu zwiększenia przepływu żółci i łagodzenia objawów niestrawności (uczucie pełności i wzdęcia) (4, 16). Wskazaniami do stosowania ziela dymnicy lekarskiej w Austrii są: dyskineza dróg żółciowych, cholestaza, zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, zespół po cholecystektomii oraz nieoperacyjna kamica żółciowa. We Francji ziele dymnicy lekarskiej stosowane jest jako środek ułatwiający trawienie i moczopędny, w Hiszpanii wspomagający trawienie oraz w stanach spastycznych przewodu pokarmowego (głównie pęcherzyka żółciowego) (16).

Ponadto dymnica lekarska zalecana jest w celu zwiększenia diurezy (11, 17), obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, w leczeniu chorób reumatycznych (18), nerwic wegetatywnych oraz w nadkwaśności (19).

Zewnętrznie wyciągi z ziela dymnicy wykorzystywane są do leczenia wykwitów skórnych, w tym

różnych rodzajów egzem, łuszczycy oraz świerzbu (17, 20). W leczeniu dermatoz, oprócz stosowania zewnętrznego, zaleca się podawanie doustne wyciągów z surowca (21). Zastosowanie dymnicy lekarskiej w leczeniu chorób skóry może być związane z obecnością w roślinie kwasu fumarowego. Obecnie kwas fumarowy otrzymywany jest syntetycznie i wchodzi w skład m.in. preparatów łagodzących objawy łuszczycy (11).

Badania farmakologiczne

Badania *in vitro*

Wpływ na mięśnie gładkie

Wykazano, że wyciąg suchy z dymnicy lekarskiej zwiększał napięcie spoczynkowe mięśni i zmniejszał amplitudę skurczów spontanicznych w izolowanym jelicie czczym królika (odpowiednio w stężeniach od 10^{-5} mg/ml do 5×10^{-5} g/ml i 5×10^{-4} g/ml) oraz w izolowanej dwunastnicy szczura (10^{-3} g/ml), jak również zmniejszał napięcie mięśniowe w izolowanej dwunastnicy szczura wywołane chlorkiem baru ($EC_{50} = 10^{-4}$ g/ml, co odpowiadało ok. 5% wpływu papaweryny). Badany wyciąg hamował skurcze w izolowanej żyły odpiszczelowej wywołane przez noradrenalinę ($EC_{50} = 8,5 \times 10^{-6}$ g/ml), porównywalnie do papaweryny ($EC_{50} = 2,9 \times 10^{-5}$ g/ml) i protopiny ($EC_{50} = 2,3 \times 10^{-5}$ g/ml), natomiast w stężeniach 10^{-5} - 10^{-4} g/ml wywoływał skurcz mięśni w izolowanej macicy szczura. W innym badaniu udowodniono, że wodny wyciąg z dymnicy lekarskiej w stężeniu 10^{-4} g/ml wykazywał aktywność pobudzającą czynność skurczową pęcherzyka żółciowego i powodował relaksację zwieracza Oddiego w izolowanych drogach żółciowych świń, co umożliwiałoby wypływ żółci do dwunastnicy, natomiast w stężeniu 5×10^{-4} g/ml hamował kurczenie się zwieracza Oddiego wywołane morfiną. W eksperymencie badano także protopinę, która w stężeniach 10^{-5} - 10^{-7} g/ml wykazywała silne właściwości kurczące zwieracz Oddiego (4).

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Wyciąg etanolowy z ziela dymnicy lekarskiej wykazywał działanie przeciwbakteryjne wobec *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Serratia marcescens* i *Salmonella typhimurium* (22, 23), wyciąg heksanowy odznaczał się działaniem w stosunku do *S. epidermidis* oraz wobec *Escherichia coli* (23), podczas gdy bakterie *B. cereus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* i *S. aureus* wrażliwe były na działanie wyciągu metanolowego (24). Najszersze spektrum działania przeciwbakteryjnego zanotowano dla wyciągu

uzyskanego przez ekstrakcję ziela dymnicy za pomocą mieszaniny etanol-woda (80:20). Na wyciąg ten były wrażliwe szczepy: *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *B. cereus*, *Mycobacterium smegmatis* i *M. luteus* (25).

Badania wykazały również aktywność przeciwgrzybiczą wyciągu etanolowego (*Trichoderma*, *Alternaria solani*, *Aspergillus niger*), metanolowego (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*, *Cladosporium herbarum*, *Paecilomyces variotii*) (24), heksanowego (*A. solani*, *A. niger*) (23), wodnego (*Cladosporium herbarum*) (24) oraz etanolowo-wodnego (*Candida albicans*, *Kluyveromyces fragilis*, *Rhodotorula rubra*) (25).

Działanie przeciwutleniające

Analizowano aktywność przeciwutleniającą wyciągu z ziela dymnicy uzyskanego przez ekstrakcję surowca 70% etanolem w temperaturze 70°C. W badaniu wykorzystano metodę z użyciem wolnego rodnika DPPH oraz kationorodnika ABTS, jak również analizę redukcji jonów Fe (III) i Cu (II) (odpowiednio FRAP i CUPRAC). Wyniki otrzymane we wszystkich czterech analizach jednoznacznie wskazywały, że etanolowo-wodny wyciąg z ziela dymnicy lekarskiej ma najsilniejsze właściwości antyoksydacyjne spośród badanych gatunków z rodzaju *Fumaria*, jednak słabsze niż zastosowane substancje referencyjne (kwercetyna, rutyna, kwas ferulowy, kwas synapinowy oraz kwas *p*-kumarowy) (13).

Przeprowadzono również badania metanolowego wyciągu z nadziemnych części dymnicy lekarskiej uzyskanego poprzez ekstrakcję surowca w aparacie Soxhleta. W analizie wykorzystano test β -karoten-kwas linolowy. Aktywność przeciwutleniająca wyciągu metanolowego określano poprzez pomiar stopnia zahamowania tworzenia się lotnych związków organicznych i wodoronadtlenków sprzężonych dienów, powstających podczas utleniania kwasu linolowego. Wyciąg z ziela dymnicy wykazywał aktywność hamującą na poziomie 78,93%. Uzyskany wynik zestawiono z substancjami referencyjnymi: BHA (200 mg/l) – 93,21% oraz BHT (200 mg/l) – 90,71% (24).

Aktywność przeciwutleniającą wyciągów z ziela dymnicy potwierdzono również w badaniach z wykorzystaniem mutanta drożdży *Saccharomyces cerevisiae* pozbawionego genu *sod1*. Analiza polegała na ocenie wpływu 70% wyciągu alkoholowo-wodnego i odwaru z surowca na liczbę i wydajność tworzenia kolonii (testy przeżywalności), oznaczeniu poziomu karbonylacji białek, jak również pomiarze zużycia tlenu przez komórki drożdży. Wyciągi w badanym zakresie stężeń (80-400 mg/ml) zwiększały zarówno

liczbę, jak i wydajność tworzenia kolonii mutanta drożdży, a najsilniejsze działanie wykazywał odwar w najwyższym stężeniu. Zmniejszały one także ilość uszkodzonych białek oraz powodowały wzrost zużycia tlenu przez komórki drożdży (26).

Badania *in vivo*

Działanie przeciwutleniające

Macerat etanolowy z liści dymnicy lekarskiej wykazywał właściwości przeciwutleniające także w badaniach *in vivo*. W celu wywołania immunotoksyczności oraz stresu oksydacyjnego szczurom podawano doustnie 20% etanol (2 g/kg) przez okres 4 tygodni. Równolegle podawano doustnie wyciąg z liści dymnicy lekarskiej lub mieszaninę witamin C i E w dawce 100 mg/kg m.c. Przeprowadzając pomiary parametrów, takich jak: fagocytoza, całkowity poziom leukocytów, stopień peroksydacji lipidów, ilość zredukowanego glutationu, aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy, wykazano, że wyciąg z liści dymnicy lekarskiej zapobiegał negatywnym zmianom wywołanym przez etanol, porównywalnie do mieszaniny witamin C i E, odznaczających się udokumentowaną aktywnością przeciwutleniającą (27).

Działanie hepatochronne

Badanie polegało na ocenie działania ochronnego na hepatocyty etanolowego wyciągu z dymnicy lekarskiej, podawanego raz dziennie przez 7 dni w dawce 100-500 mg/kg m.c. szczurom, uprzednio intoksykowanym 30% roztworem czterochlorku węgla (CCl₄) w parafinie, podanym podskórnie w dawce 0,8 ml/kg m.c. W przypadku kontroli negatywnej podawano 0,9% roztwór chlorku sodu (NaCl), natomiast jako substancję referencyjną zastosowano sylimarynę w ilości 100 mg/kg m.c. W celu wykazania działania hepatochronnego przeprowadzono analizę poziomu markerów biochemicznych krwi (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna, bilirubina, cholesterol oraz triglicerydy). Uzyskane wartości powyższych parametrów jednoznacznie wskazywały na zależny od dawki efekt hepatochronny etanolowego wyciągu z ziela dymnicy. Wyniki uzyskane w grupie szczurów, którym podawano 500 mg/kg m.c. wyciągu z ziela dymnicy, były porównywalne do otrzymujących sylimarynę, co zostało potwierdzone badaniami histopatologicznymi komórek wątroby. Wykonano również pomiar dziennego wydalania z moczem kwasu askorbinowego u badanych szczurów. Zmiany w ilości wydalanego kwasu askorbinowego z moczem odzwierciedlały zmiany

jego poziomu w wątrobie. Z tego powodu parametr ten może być stosowany także jako wskaźnik stopnia hepatotoksyczności. U szczurów, którym podano wyciągi z ziela dymnicy lub sylimarynę, poziom kwasu askorbinowego w wydalonym moczu zbliżony był do wartości fizjologicznych (28).

Wpływ na profil hematologiczny

Wpływ wodno-alkoholowego wyciągu z ziela dymnicy na profil hematologiczny analizowano na królikach nowozelandzkich. Zwierzęta podzielono na trzy grupy. Dwie grupy otrzymywały codziennie przez 28 dni doustnie wyciąg z ziela dymnicy, odpowiednio 200 i 400 mg/kg m.c., trzecia stanowiła grupę kontrolną. Uzyskane wyniki badań próbek krwi pobranych z komory serca wskazywały na zmniejszenie wartości parametrów, takich jak: wskaźnik hematokrytowy, poziom hemoglobiny, średnia objętość krwinki czerwonej, poziom erytrocytów, całkowity poziom leukocytów oraz poziom neutrofilii u królików, którym podawano wyciąg z ziela dymnicy. Poziom obserwowanej redukcji aktywności hematologicznej był niezależny od wielkości podawanych dawek wyciągu. Stwierdzono również, że wyciąg z ziela dymnicy powoduje wzrost liczby limfocytów, eozynofili oraz monocytów w krwi badanych zwierząt. Autorzy badania sugerują zachowanie ostrożności podczas stosowania wyciągów z dymnicy lekarskiej przez dłuższy okres czasu w przypadku osób z anemią lub chorobami immunologicznymi (29).

Działanie moczopędne

Wyciąg etanolowy (70%) z ziela dymnicy lekarskiej podawany dożołądkowo szczurom jednorazowo w dawce 250 mg/kg m.c. powodował zwiększoną diurezę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej jedynie izotoniczny roztwór soli fizjologicznej. Stwierdzono także zwiększone wydalanie jonów sodu ($3,21 \pm 0,16$ mEq/kg/24 godz.) i potasu ($5,82 \pm 0,29$ mEq/kg/24 godz.), przy czym ilość wydalanych jonów potasu była wyższa niż w przypadku leku referencyjnego furosemidu ($4,71 \pm 0,41$ mEq/kg/24 godz.) podanego w dawce 10 mg/kg m.c. Przypuszcza się, że za działanie moczopędne odpowiedzialne są związki flawonoidowe obecne w surowcu (15).

Działanie przeciwartymiczne

Zespół alkaloidów dymnicy lekarskiej (ang. *total alkaloids of Fumaria officinalis* – TAFOL), uzyskany w wyniku rozdziału na żywicy jonowymiennej zakwaszonego kwasem siarkowym wodnego wyciągu z dymnicy lekarskiej, wykazywał aktywność przeciwartymiczną.

Arytmie u myszy wywoływano przez dożylnie podanie chlorku wapnia. TAFOL podany dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. zwiększał przeżywalność myszy o 50% w porównaniu do grupy kontrolnej, jak również wydłużał ponad 2,5-krotnie czas od momentu wywołania arytmii do śmierci zwierzęcia. Jako substancje referencyjne wykorzystano w badaniu chinidynę oraz etmozynę. Etmozyna w dawce 3 mg/kg m.c. zapobiegała śmierci 40% myszy. Chinidyna natomiast w zakresie 1-15 mg/kg m.c. nie wykazywała działania ochronnego, wydłużała wyłącznie czas przeżycia zwierząt. Wykonano również pomiary w przypadku zastosowania u myszy czystej protopiny oraz kryptopiny. Tylko kryptopina w dawce 10 mg/kg m.c. zwiększała przeżywalność u myszy o 15,5% (30).

W eksperymencie na królikach arytmie indukowano za pomocą podawanej dożylnie adrenaliny. TAFOL w dawce 0,5 mg/kg m.c. przeciwdziałał rozwojowi arytmii u 50% zwierząt, natomiast po zwiększeniu dawki do 1 mg/kg m.c. hamował on arytmie u 90% królików. Protopina w dawce 0,5 mg/kg m.c. nie wywierała żadnego efektu, natomiast dawka 1 mg/kg m.c. przeciwdziałała arytmii u 40% zwierząt. Kryptopina podana w analogicznych dawkach nie wykazywała efektu przeciwartymicznego. W eksperymencie na królikach wykorzystano jako substancje referencyjne chinidynę oraz etmozynę. Chinidyna podana w dawce 5 mg/kg m.c. zapobiegała zaburzeniom pracy serca u 66,6% zwierząt, natomiast etmozyna w dawkach 0,3 i 0,6 mg/kg m.c. – odpowiednio u 20 i 50% królików (30).

Badanie przeprowadzone na psach przez tę samą grupę badawczą wykazało, że dożylnie podawanie zespołu alkaloidów TAFOL w dawce 1-2 mg/kg m.c. zapobiegało lub znacznie zmniejszało zmiany niedokrwienne spowodowane przez eksperymentalne zamknięcie tętnicy wieńcowej, podczas gdy dawka 5,5 mg/kg m.c. zapobiegała arytmii wywołanej podwiązaniem gałęzi międzykomorowej lewej tętnicy wieńcowej (4).

Działanie amfocholeretyczne

W eksperymentach przeprowadzonych przez Boucard i wsp. (4) oceniano różnice w przepływie żółci u szczurów po podaniu dożylnym wodnego, suchego wyciągu dymnicy lekarskiej w dawkach 25-100 mg/kg. W pierwszym badaniu wyciąg z dymnicy (50 mg/kg) podawano dożylnie na 30 min przed lub równocześnie ze środkiem żółciopędnym – dehydrocholanem sodu (25 mg/kg). Po 1 godz. oceniano wzrost przepływu żółci, który wynosił odpowiednio 45 i 25%, w porównaniu do 66% wywołanego dehydrocholanem

sodu. Zmniejszone wydzielanie żółci wywołane doustnym podaniem szczurom azydku sodu (10 mg/kg) było prawie całkowicie eliminowane przez jednoczesne doustne podanie wyciągu z dymnicy lekarskiej w dawce 100 mg/kg (4).

Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym przez Giroux i wsp. (4), które polegało na podaniu dożylnym wodnego, suchego wyciągu dymnicy w dawkach 20-50 mg/kg m.c. psom z zaburzeniami wytwarzania żółci. U psów z niskim (0,09-0,2 ml/godz./kg) lub zwiększonym (0,63-1,38 ml/godz./kg) wytwarzaniem żółci obserwowano odpowiednio wzrost o 29-218% lub obniżenie przepływu żółci o 27-41%. Uzyskane wyniki eksperymentów wskazują, że dymnica lekarska reguluje doświadczalnie zwiększony lub zmniejszony przepływ żółci (4).

W kolejnym badaniu Reynier i wsp. (4) zaobserwowali, że podawanie wyciągu suchego z dymnicy lekarskiej szczurom w dawce 200 mg/kg zwiększało o 23% nie tylko przepływ żółci, ale również wydzielanie bilirubiny i cholesterolu z żółcią odpowiednio o 33 i 20%, w porównaniu z grupą kontrolną. W tych samych warunkach protopina (6 mg/kg) wykazywała porównywalne efekty (4).

Lagrange i wsp. (4) opublikowali badania dotyczące oceny wpływu wodnego, suchego wyciągu z dymnicy (0,2 oraz 0,4%) na kamicę żółciową u myszy wywołaną dietą bogatą w cholesterol. Po 6 tygodniach leczenia zaobserwowano zmniejszenie liczby kamieni żółciowych (w przeliczeniu na 1 mysz) z 1,61 (grupa kontrolna) do 1,0 u myszy, którym podawano 0,2% wyciąg z dymnicy i 0,64 w grupie myszy leczonych 0,4% wyciągiem (4).

Badania kliniczne

Wpływ na wątrobę i drogi żółciowe

W badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo (30 pacjentów) oraz w badaniu otwartym (45 pacjentów) wzięli udział pacjenci z różnymi zaburzeniami wydzielania żółci, które były następstwem usunięcia pęcherzyka żółciowego, dyskinezy dróg żółciowych lub zapalenia pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Pacjenci leczeni byli wcześniej bez efektu przez okres 2 lat. Wykazano, że wodny, suchy wyciąg z ziela dymnicy przyjmowany w dawkach 4 x 250 mg lub 6 x 250 mg dziennie po 2 tygodniach stosowania znacznie zmniejszał objawy, takie jak bóle brzucha w prawej górnej części, bóle poposiłkowe, wzdęcia, nudności, wymioty, zaburzenia snu i bóle głowy. Efekt ten zaobserwowano u 71% pacjentów przyjmujących dawkę 4 x 250 mg wyciągu wodnego z dymnicy dziennie (4).

W kolejnym badaniu, w którym wzięło udział 105 pacjentów cierpiących z powodu dyskinezy dróg żółciowych, kamieni żółciowych, hepatomegalii i objawów po zespole cholecystektomii, wydłużono okres przyjmowania wyciągu z dymnicy w dawce 6 x 250 mg dziennie do 6 mies. Doszło do poprawy, a nawet całkowitego braku objawów u ponad 80% pacjentów (4).

Badano także działanie wyciągu z ziela dymnicy przyjmowanego doustnie w dawce 750-1500 mg dziennie przez okres 1-3 miesięcy. Najwyższą skuteczność (100%) zanotowano u osób z kamicą żółciową, natomiast najniższą (66%) u pacjentów z żółtaczką, będącą następstwem wirusowego zapalenia wątroby. Aktywność na poziomie 72-75% uzyskano w przypadku niewydolności wątroby i dróg żółciowych oraz u pacjentów po cholecystektomii (4).

Łącznie w latach 60. i 70. przeprowadzono 11 badań klinicznych z udziałem 710 pacjentów, w których udowodniono bezpieczeństwo i tolerancję preparatów na bazie wyciągów z ziela dymnicy lekarskiej (4, 16).

Dawkowanie

European Medical Agency (16) zaleca stosowanie naparu sporządzonego z rozdrobnionego ziela dymnicy lekarskiej w ilości 2-6 g na dobę, przyjmowanego na 30 minut przed posiłkiem (4, 16, 31). Natomiast wodny, suchy wyciąg z ziela dymnicy (DER 3,5-4,5:1) powinien być stosowany w dawce do 1000 mg dziennie (16).

Przeciwwskazania, działania niepożądane, interakcje oraz toksyczność

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatów zawierających ziele dymnicy lekarskiej jest niedrożność dróg żółciowych (4). Ziela dymnicy nie należy również stosować u osób z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u chorujących na epilepsję (17) oraz u kobiet w okresie ciąży i laktacji (16).

Terapia z wykorzystaniem dymnicy lekarskiej obciążona jest ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (obniżenie ciśnienia tętniczego krwi), ośrodkowego układu nerwowego (ryzyko wystąpienia ataku padaczkowego w przypadku stosowania wysokich dawek), narządu wzroku (wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego) oraz układu pokarmowego (wymioty, nudności, brak łaknienia) (17).

Preparaty zawierające dymnicę lekarską mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwartmicyznymi, β -adrenolitycznymi oraz glikozydami nasercowymi, zwiększając siłę ich działania (17). Badania nad wpływem alkaloidów pochodzenia roślinnego

na ludzkie enzymy metabolizujące leki wskazują, że alkaloidy izochinolinowe, występujące w dymnicy lekarskiej, wchodzą w interakcje z enzymami z rodziny cytochromu P450. Wykazano, że alkaloidy te są silnymi inhibitorami CYP2D6 oraz CYP3A4, które pełnią istotną rolę w metabolizmie ksenobiotyków. Przykładowo CYP3A4 bierze udział w metabolizmie około 50% leków stosowanych klinicznie (32, 33). W związku z tym istotne jest, aby przed włączeniem do terapii ziela dymnicy dokładnie przeanalizować szlaki metaboliczne pozostałych leków przyjmowanych przez pacjenta. Możliwe jest również przeprowadzenie monitorowania stężenia leków we krwi oraz dokonanie odpowiedniej korekty ich dawek.

Podsumowanie

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że najczęstszym wskazaniem do stosowania wewnętrznego ziela dymnicy lekarskiej jest łagodzenie objawów niestrawności (uczucie pełności i wzdęcia) z uwagi na działanie spazmolityczne, amfocholeretyczne oraz cholecystokinetyczne surowca. Wyciągi z ziela dymnicy wykazują ponadto działanie przeciwtłeniające, hepatoprotective, moczopędne, przeciwartymiczne i przeciwdrobnoustrojowe. Właściwości lecznicze surowca związane są z obecnością związków czynnych: alkaloidów, flawonoidów, kwasów organicznych i związków mineralnych.

Piśmiennictwo

1. Strzelecka H, Kowalski J. Encyklopedia ziołolecznictwa. Wyd Nauk PWN, Warszawa 2000; 119-20.
2. Evans WC. Trease and Evans Pharmacognosy. Sixteenth edition. Saunders Elsevier, Toronto 2009; 383.
3. Farmakopea Polska X. Pol Tow Farm, Warszawa 2014; 1468-9.
4. ESCOP Monographs. The scientific foundation for herbal medicinal products. Thieme Publisher, Stuttgart, New York 2009; 121-5.
5. Wagner H, Bladt S. Plant drug analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas. Springer-Verlag, Heidelberg 1996; 9.
6. Bradley PR. British herbal compendium. Vol. 1. A handbook of scientific information on widely used plant drugs. British Herbal Medicine Association, Bournemouth 1992; 102-4.
7. Bruneton J. Pharmacognosy. Phytochemistry. Medicinal Plants. Lavoisier Publishing, Paris 1999; 915-6.
8. Soušek J, Guédon D, Adam T i wsp. Alkaloids and organic acids content of eight *Fumaria* species. *Phytochem Anal* 1999; 10(1):6-11.
9. Páltinean R, Toiu A, Wauters JN i wsp. Phytochemical analysis of *Fumaria officinalis* L. (*Fumariaceae*). *Farmacina* 2016; 64(3):409-13.
10. Och A, Szewczyk K, Pecio Ł i wsp. UPLC-MS/MS Profile of alkaloids with cytotoxic properties of selected medicinal plants of the *Berberidaceae* and *Papaveraceae* families. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 1-7.
11. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 2004; 229-31.
12. Torck M, Pinkas M, Bézanger-Beauquesne L. Les hétérosides flavoniques de la Fumeterre *Fumaria officinalis* L. *Fumariacées*. *Ann Pharm Fr* 1971; 29(12):591-6.
13. Ivanov IG, Vrancheva RZ, Marchev AS i wsp. Antioxidant activities and phenolic compounds in Bulgarian *Fumaria* species. *Int J Curr Microbiol App Sci* 2014; 3(2):296-306.
14. Karioti A, Gicaliere E, Guccione C i wsp. Combined HPLC-DAD-MS, HPLC-MSⁿ and NMR spectroscopy for quality control of plant extracts: The case of a commercial blend sold as dietary supplement. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 88:7-15.
15. Páltinean R, Mocan A, Vlase L i wsp. Evaluation of polyphenolic content, antioxidant and diuretic activities of six *Fumaria* species. *Molecules* 2017; 22(4):1-14.
16. EMA/HMPC/574766/2010. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Fumaria officinalis* L., herba; <http://www.ema.europa.eu> (data dostępu 05.2018).
17. Skidmore-Roth L. Mosby's Handbook of Herbs and Natural Supplements. Mosby, St. Louis 2001; 274-6.
18. Sturm S, Strasser E-M, Stuppner H. Quantification of *Fumaria officinalis* isoquinoline alkaloids by nonaqueous capillary electrophoresis-electrospray ion trap mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2006; 1112(1-2):331-8.
19. Sarwa A. Wielki leksykon roślin leczniczych. Książka i Wiedza, Warszawa 2001; 183.
20. Ebadi M. Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine. CRC Press, Boca Raton 2002; 36.
21. Erdoğan ÖT. Antibacterial activities of some plant extracts used in folk medicine. *Pharm Biol* 2002; 40(4):269-73.
22. Karakaş FP, Yildirim A, Türker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. *Turk J Biol* 2012; 36(6):641-52.
23. Shah Z, Ilyas M, Khan M i wsp. Antimicrobial activities of selected medicinal plants collected from Northern districts of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *J Pharm Res* 2012; 5(3):1729-33.
24. Sengul M, Yildiz H, Gungor N i wsp. Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of some medicinal plants. *Pak J Pharm Sci* 2009; 22(1):102-6.
25. Dulger B, Gonuz A. Antimicrobial activity of certain plants used in Turkish traditional medicine. *Asian J Plant Sci* 2004; 3(1):104-7.
26. Chanaj-Kaczmarek J, Wysocki M, Karachitos A i wsp. Effects of plant extract antioxidative phenolic compounds on energetic status and viability of *Saccharomyces cerevisiae* cells undergoing oxidative stress. *J Funct Foods* 2015; 16:364-77.
27. Wasu SJ, Muley BP. Antioxidant activity of *Fumaria officinalis* Linn. and its study on ethanol induced-immunosuppression. *Res J Pharm Tech* 2009; 2(2):405-8.
28. Sharma UR, Prakash T, Surendra V i wsp. Hepatoprotective activity of *Fumaria officinalis* against CCl₄-induced liver damage in rats. *Pharmacologia* 2012; 3(1):9-14.

29. Khoshvaghti A, Derakhshanian S, Zamanzadeh A i wsp. The effects of *Fumaria officinalis* hydroalcoholic extracts on haematological profile of New Zealand rabbits. *Comp Clin Pathol* 2013; 1-5.
30. Gorbunov NP, Molokhova LG, Sukhanov AA. Preparation and the arrhythmic activity of the total alkaloids of *Fumaria officinalis* L. *Pharm Chem J* 1977; 11(5):640-2.
31. Thomson PDR Staff. PDR for Herbal Medicines. Montvale Thomson PDR 2004; 340.
32. Salminen KA, Meyer A, Jerabkova L i wsp. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes by plant isoquinoline alkaloids. *Phytomed* 2011; 18(6):533-8.
33. Vrba J, Vrablova E, Modriansky M i wsp. Protopine and allocryptopine increase mRNA levels of cytochromes P450 1A in human hepatocytes and HepG2 cells independently of AhR. *Toxicol Lett* 2011; 203(2):135-41.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 30.04.2018

zaakceptowano/accepted: 09.05.2018

Adres/address:

*dr n. farm. Justyna Chanaj-Kaczmarek

Katedra i Zakład Farmakognozji

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

w Poznaniu

ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań

tel./fax: +48 (61) 854-67-01

e-mail: justynachanaj@wp.pl