

\*Katarzyna Antoniak<sup>1</sup>, Marlena Dudek-Makuch<sup>1, 2</sup>, Wiesława Byłka<sup>1</sup>

## Lukrecja – czy tylko słodka? Badania kliniczne, bezpieczeństwo stosowania, preparaty

Liquorice – is sweet only? Clinical studies, safety of use, preparations

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek

<sup>2</sup>Pion Badań i Rozwoju, Curtis Health Caps Sp. z o.o., Wysogotowo, Przeźmierowo

### SUMMARY

*Licorice has been used in medicine for ancient times. Licorice root contains active compounds with different activities: saponins, flavonoids, coumarins and essential oil. It shows diverse biological properties. This article presents current achievements with clinical trials and creates new possibilities to use licorice in therapy. It has been proved effectiveness of licorice preparations in infectious diseases of respiratory tract, aphthous stomatitis, in dermatoses and also in skin care. The conducted researches on licorice preparations, especially DGL, present on the pharmaceutical market, which are recommended in gastrointestinal ulceration, have not proved their anti-ulcerative effect. The results of some clinical trials may, however, raise doubts due to the small groups and sometimes the lack of randomization or standardization of the studied preparation. Due to its sweet taste, it is used as a corrigens.*

**Keywords:** biological activity, chemical compounds, common licorice, interactions, side effects

### STRESZCZENIE

*Lukrecja jest stosowana w medycynie od najdawniejszych czasów. Korzeń lukrecji zawiera związki czynne o różnorodnej aktywności biologicznej: saponiny, flawonoidy, kumaryny i olejki eteryczne. Wykazuje zróżnicowane właściwości biologiczne. Niniejszy artykuł przedstawia dotychczasowe osiągnięcia w zakresie prac klinicznych oraz sugeruje nowe możliwości aplikacyjne lukrecji. W badaniach klinicznych udowodniono skuteczność przetworów z lukrecji w łagodzeniu bólu gardła, aftowego zapalenia jamy ustnej, w chorobach i pielęgnacji skóry. Próby oceny wpływu preparatów lukrecyjnych, zwłaszcza DGL, zalecanych w owrzodzeniu przewodu pokarmowego, nie potwierdzają aktywności działania przeciwwrzodowego. Wyniki niektórych badań klinicznych mogą budzić jednak wątpliwości ze względu na małe grupy, niekiedy brak randomizacji lub standaryzacji badanego preparatu. Dzięki słodkiemu smakowi jest stosowana jako corrigens.*

**Słowa kluczowe:** aktywność biologiczna, skład chemiczny, lukrecja gładka, interakcje, działania niepożądane

### Wstęp

Lecnicze właściwości lukrecji są znane od czasów starożytnych. W celach terapeutycznych obecnie wykorzystywany jest korzeń lukrecji *Liquiritiae radix* (synonim *Glycyrrhizae radix*), który stanowią wysuszone, nieokorowane lub okorowane, całe lub rozdrobnione korzenie i rozłogi *Glycyrrhiza glabra* L. i/lub *Glycyrrhiza inflata* Batalin i/lub *Glycyrrhiza*

*uralensis* Fisch., standaryzowane na zawartość kwasu 18β-glicyryzynowego (nie mniej niż 4,0%) (1).

Z piśmiennictwa wynika, że do najważniejszych składników korzeni należą saponiny triterpenowe (głównie glicyryzyna) oraz flawonoidy (z grupy flawanonów, chalkonów, izoflawonów).

Wyniki oceny aktywności biologicznej (badania *in vitro* i *in vivo*) wskazują na działanie przeciwkaszlowe,

przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe, zdolność do hamowania osteoporozy oraz świadczą o wpływie na proliferację fibroblastów i melanogenezę (2).

W pracy przedstawiono wyniki badań klinicznych, dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i dostępne preparaty z lukrecji.

### Badania kliniczne

Dotychczasowe badania kliniczne, oceniające wyciągi z korzenia lukrecji, tabletkowane lub kapsułkowane oraz wyciągi standaryzowane na zawartość kwasu glicyryzynowego dotyczyły ich wpływu na objawy niestrawności, wrzody żołądka i dwunastnicy (ang. *deglycyrrhizinated licorice root extract* – DGL), aftowe zapalenie jamy ustnej, stany zapalne skóry, pooperacyjny ból gardła, hiperlipidemię i miażdżycę oraz na masę mięśniową i tkankę tłuszczową.

#### Niestrawność, wrzody żołądka i dwunastnicy

W celu oceny efektywności stosowania korzenia lukrecji u pacjentów z funkcjonalną dyspepsją przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą, w którym 25 pacjentów przyjmowało placebo, a 25 badanych wyciąg z korzenia lukrecji gładkiej w postaci kapsułek GutGard, zawierających  $\geq 10\%$  ww. flawonoidów, m.in. glabrydynę ( $\geq 3,5\%$  w/w), glabrol ( $\geq 0,5\%$  w/w) i glicyryzynę ( $\leq 0,5\%$  w/w), 2 razy dziennie po 75 mg przez 30 dni. Nasilenie objawów oceniano w 7-stopniowej skali Likerta, a jakość życia indeksem Nepean Dyspepsia Index. W porównaniu z grupą placebo, wyciąg z korzenia lukrecji znacząco statystycznie ( $p \leq 0,05$ ) zmniejszył badane wartości mierzone 15. i 30. dnia leczenia, łagodził objawy niestrawności i był dobrze tolerowany (3).

W podwójnie ślepej próbie wzięło udział 47 pacjentów co najmniej od 6 miesięcy cierpiących na czynne owrzodzenie dwunastnicy. Pacjenci przez 30 dni otrzymywali 3 razy dziennie po posiłkach 2 tabletki (zalecano przeżuć je przed połyknięciem) preparatu Caved-S, zawierającego m.in. 380 mg deglicyryzowanego wyciągu z korzenia lukrecji (DGL). Nie odnotowano znaczących korzyści ze stosowania badanego preparatu, nie obserwowano też działań ubocznych (4). Należy zwrócić uwagę na fakt, że badany preparat był złożony (oprócz deglicyryzowanej lukrecji zawierał azotan bizmutu, wodorotlenek glinu, węglan magnezu i korę kruszyny), badanie nie było randomizowane, mała też była grupa pacjentów (4). Podobne wyniki uzyskano w podwójnie ślepej próbie krzyżowej, w której 74 pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka otrzymywało po 2 tabletki preparatu Caved-S 3 razy dziennie przez dwa kolejne

4-tygodniowe okresy. Nie zauważono różnic w aktywności między grupą kontrolną a badaną, nie zaobserwowano działań ubocznych preparatu (5). Podobnie jak w poprzednim badaniu, preparat był złożony, a liczba pacjentów mała. Należy też wziąć pod uwagę fakt, że zależnie od wielkości albo umiejscowienia wrzodu jego gojenie jest zróżnicowane. Następne badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i efektywności deglicyryzowanego wyciągu z lukrecji podawanego długoterminowo w celu zapobiegania nawrotom choroby wrzodowej żołądka. Przez 2 lata 82 pacjentom z wyleczonym owrzodzeniem żołądka aplikowano 2 tabletki Caved-S 2 razy dziennie lub 400 mg cymetydyny na noc. W pierwszym roku badania nawrót choroby zaobserwowano u 12% (4 z 34) pacjentów z grupy Caved-S i u 10% (4 z 41) otrzymujących cymetydynę. Pod koniec drugiego roku częstość nawrotów była odpowiednio na poziomie 29% (9 z 31) i 25% (8 z 32). Wywiady wskazywały na częste występowanie nawrotów choroby u pacjentów z 6-miesięczną dyspepsją ( $p < 0,05$ ) lub owrzodzeniem żołądka ( $p < 0,001$ ). Po zaprzestaniu terapii, w ciągu 4 miesięcy owrzodzenia powracały: w przypadku Caved-S u 2 z 22 pacjentów, a w grupie przyjmującej cymetydynę – u 7 z 23. Badanie wykazało, że długotrwała terapia podtrzymująca jest bezpieczna i dość skuteczna. Wysoki odsetek nawrotów po zaprzestaniu terapii sugeruje, że leczenie u pacjentów wysokiego ryzyka lub w podeszłym wieku powinno być prowadzone przez całe życie (6).

W innej podwójnie ślepej, randomizowanej próbie 96 pacjentów z łagodnym owrzodzeniem żołądka przyjmowało po 2 kapsułki 500 mg DGL 5 razy dziennie przez 4 tygodnie lub 200 mg sacharozy. W badaniach gastroskopowym, radiologicznym i klinicznym nie odnotowano znaczących różnic między grupami. Nie zaobserwowano także zmniejszenia owrzodzenia (7). Ocenie poddano również preparat Ulcedal, zawierający 450 mg DGL. Do badania profilaktycznego potencjału deglicyryzowanego korzenia lukrecji wybrano 41 osób w wieku poniżej 75 lat (23 mężczyzn i 18 kobiet) z wyleczonym, łagodnym, przewlekłym owrzodzeniem żołądka, co wykazało badanie endoskopowe. W podwójnie ślepej, nierandomizowanej próbie pacjentom podawano dziennie po 5 kapsułek preparatu lub placebo. Biochemiczne i hematologiczne badanie pacjentów przeprowadzano co miesiąc, a gastroskopię i test z siarczanem baru co 6 miesięcy albo wcześniej, jeśli występowały niestrawność lub nawrót choroby wrzodowej. Obserwacje i badania prowadzono co najmniej przez 2 lata. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w nawrotach choroby między grupą badaną (45%) a placebo (59%), nie wykazano

żadnych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych i hematologicznych, co wskazuje na brak efektów ubocznych (8).

Kolejne badanie przebiegało z udziałem pacjentów z aktywnym owrzodzeniem dwunastnicy, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy przyjmującej DGL w postaci 2 kapsułek lub 2 kawałków gumy do 30-minutowego żucia (po 900 mg DGL) 5 razy dziennie przed jedzeniem przez 8 tygodni lub do grupy placebo. 17 pacjentów otrzymało DGL i 17 placebo (20 pacjentów gumę do żucia, a 14 kapsułki). Na podstawie badań endoskopowych, przeprowadzonych przed badaniem i po jego zakończeniu, nie potwierdzono korzyści ze stosowania DGL w przyspieszaniu gojenia wrzodów dwunastnicy (9). Badanie odbyło się na małej grupie pacjentów, nie było randomizowane, nie zastosowano też ślepej próby.

Na efektywność kuracji przeciwwrzodowej tabletek zawierających DGL, zażywanych przed posiłkiem, może wpływać ich żucie lub rozgryzanie, podczas którego wyciąg miesza się ze śliną, oddziałując prawdopodobnie na uwalnianie składników stymulujących regenerację błony śluzowej przewodu pokarmowego (10).

Celem randomizowanego badania klinicznego z udziałem 120 pacjentów była ocena wpływu tabletek D-Reglis, zawierających 380 mg lukrecji, na eradykację *H. pylori* u pacjentów cierpiących na niestrawność z powodu choroby wrzodowej lub niestrawność niespowodowaną wrzodami, w porównaniu ze standardowym schematem potrójnej terapii z klarytromycyną (grupa kontrolna). Pacjenci oprócz standardowej terapii otrzymywali lukrecję (grupa badana). Dodanie lukrecji do schematu potrójnego z klarytromycyną zwiększało eradykację *H. pylori* u pacjentów z dyspepsją, zwłaszcza w grupie osób z chorobą wrzodową (11).

### **Skóra i stany zapalne błon śluzowych**

Wyciągi z lukrecji mają znaczenie w leczeniu stanów zapalnych skóry i błon śluzowych. Krem zmiękczaający, zawierający wyciągi z *G. glabra*, pełnił rolę wspomagającą w miejscowej kortykoterapii u pacjentów z łuszczycą dłoni i/lub stóp. W grupie 20 pacjentów, u których krem z lukrecją stosowano w obrębie skóry dotkniętej zmianami, zaobserwowano stopniowe zmniejszanie się rumienia, złuszczenia się skóry i nacieków komórek zapalnych, w porównaniu z 20-osobową grupą pacjentów leczonych samym sterydem (12). Tonik zawierający likochalkon A, aplikowany przez 4 tygodnie 30 pacjentom, łagodził suchość skóry głowy, swędzenie, mikrozapalenia oraz normalizował zmiany w składzie lipidów skóry

głowy (13). W badaniu klinicznym z podwójnie ślepa próbą prowadzonym przez 2 tygodnie (30 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w każdej grupie) zastosowano 1% i 2% żel zawierający wyciąg z lukrecji, standaryzowany na kwas glicyryzynowy. Żel z lukrecją, aplikowany miejscowo, wykazywał skuteczność w leczeniu atopowego zapalenia skóry w porównaniu z żelem zawierającym bazę żelową. Skuteczniejszy był żel 2% (14).

W badaniu randomizowanym, prospektywnym i podwójnie ślepym porównywano efektywność preparatu testowego o właściwościach nawilżających, składającego się z 4-*t*-butylocykloheksanolu i likochalkonu A (otrzymanego z *Glycyrrhiza inflata*) z 0,02% octanem triamcynolonu. 80 pacjentom, u których zdiagnozowano łagodne do umiarkowanego zapalenie skóry twarzy, podawano preparat testowany lub 0,02% octan triamcynolonu 2 razy dziennie przez 2 tygodnie. Przez następne 2 tygodnie wszyscy pacjenci stosowali tylko preparat testowy. Ocenę kliniczną przeprowadzono na początku badania, a następnie w 2. i 4. tygodniu. W obu grupach zaobserwowano statystycznie znaczącą poprawę. Pod uwagę brano: ocenę kliniczną lekarza, stopień nawilżenia skóry, transdermalną utratę wody i wizualną ocenę analogową pacjenta po 2 i 4 tygodniach leczenia w odniesieniu do stanu sprzed badania. Transdermalna utrata wody po 4 tygodniach aplikowania preparatu testowego była mniejsza w porównaniu ze stanem po 2 tygodniach stosowania kremu sterydowego (15).

W grupie 15 pacjentów w wieku 22-35 lat badano wpływ wyciągu z korzenia lukrecji na leczenie nawracających aft. Cierpiącym na afty nakładano plastry hydrożelowe zawierające 1% wyciąg otrzymany w wyniku 48-godzinnej maceracji korzeni chloroformem. Oceniano nasilenie bólu przez 5 kolejnych dni, zarys afty 3. i 5. dnia, czas całkowitego ustania bólu i wyleczenia owrzodzenia oraz średnicę zmian i strefy martwiczej. Doświadczenie prowadzono przez 3 kolejne epizody choroby. W porównaniu z grupą placebo, 2., 3., 4. i 5. dnia ( $p < 0,001$ ) po zastosowaniu żelu nastąpiło znaczące zmniejszenie aftowego zapalenia jamy ustnej, znaczne zmniejszenie bólu oraz średnicy obszaru zapalnego i centrum martwiczego afty ( $p < 0,03$ ) (16).

W innym badaniu 236 pacjentów z planową operacją klatki piersiowej, którzy wymagali intubacji za pomocą rurki dotchawicznej, 5 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia płukało gardło wyciągiem z lukrecji (*Liquiritiae fluidum extractum*). Zapobiegało to pooperacyjnemu bólom gardła i kaszlowi wywołanemu ekstubacją (17). Z kolei

u 37 pacjentów z chorobą nowotworową głowy i szyi, leczonych radioterapią, w czasie której zwykle dochodzi do zapalenia śluzówki jamy ustnej, zaobserwowano ochronne działanie miejscowo aplikowanego wodnego wyciągu z lukrecji (18).

W badaniu prospektywnym, randomizowanym, z pojedynczą ślepą próbą, oceniającym efektywność płukania gardła lukrecją w celu złagodzenia pooperacyjnego bólu gardła, wzięło udział 40 dorosłych mężczyzn i kobiet w wieku od 18 do 60 lat. Pacjenci, którzy mieli przejść planowy zabieg laminektomii lędźwiowej, zostali zakwalifikowani do I i II grupy w skali ASA (American Society of Anesthesiologists) i podzieleni na 2 grupy po 20 osób. Uczestnicy obu grup otrzymali 5 minut przed znieczuleniem po 30 ml mikstury do płukania gardła przez 30 sekund. Grupa C otrzymała wodę, a grupa L 0,5 g lukrecji. Odwar do płukania gardła sporządzano wcześniej, gotując 5 g sproszkowanej lukrecji w 300 ml wody, który przechowywano w temperaturze pokojowej i wykorzystywano w ciągu 24 godzin od przygotowania. W trakcie badania brano pod uwagę częstość występowania i nasilenie bólu gardła w czasie spoczynku i podczas przełykania w 0., 2., 4. i 24. godzinie po operacji. Natężenie bólu oceniano w wizualnej skali analogowej od 0 (brak bólu) do 100 mm (najsilniejszy ból, jaki sobie można wyobrazić). Drugim ocenianym objawem było występowanie pooperacyjnego kaszlu (bezpośrednio po ekstubacji) i możliwe działania niepożądane. W pierwszym przypadku zanotowano statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ) zmniejszenie dolegliwości bólowych w grupie L w porównaniu z grupą C, zarówno w spoczynku, jak i w czasie przełykania, przez cały czas badania, za wyjątkiem elementu „nasilenia” objawów bólowych w spoczynku w 24. godzinie po operacji, gdzie wyniki były porównywalne w obu grupach ( $p < 0,05$ ). Jednocześnie kaszel pooperacyjny uległ złagodzeniu w grupie L w porównaniu z grupą C ( $p < 0,05$ ). W obu grupach nie zanotowano różnic w działaniach niepożądanych ( $p < 0,05$ ). Z przeprowadzonego badania wynika, że płukanie gardła odwarem z korzenia lukrecji 5 minut przed znieczuleniem łagodzi nasilenie pooperacyjnego bólu gardła i zmniejsza podatność na tę dolegliwość (19).

U pacjentów hemodializowanych, cierpiących często na kserostomię, podjęto próbę oceny wpływu płukania jamy ustnej na zmniejszenie jej suchości i poprawę przepływu śliny. W kontrolowanym badaniu randomizowanym uczestniczyło 122 pacjentów z trzech ośrodków dializy na Tajwanie; zostali oni losowo przypisani do jednej z trzech grup, mianowicie płuczających jamę ustną: wodą ( $n = 41$ ),

lukrecją ( $n = 44$ ) lub do grupy kontrolnej niepłuczającej jamy ustnej ( $n = 37$ ). Poprawę przepływu śliny obserwowano zarówno po zastosowaniu wody, jak i lukrecji. Płukanie wodą w porównaniu z grupą kontrolną prowadziło do zwiększenia niestymulowanego przepływu śliny –  $25,85 \times 10^{-3}$  ml/min i  $25,78 \times 10^{-3}$  ml/min ( $p < 0,05$ ) odpowiednio w 5. i 10. dniu badania. Płukanie jamy ustnej lukrecją także znacząco poprawiło niestymulowany przepływ śliny –  $114,92 \times 10^{-3}$  ml/min i  $131,61 \times 10^{-3}$  ml/min ( $p < 0,001$ ) odpowiednio w 5. i 10. dniu badania. W przeciwieństwie do płukania tylko wodą, stosowanie lukrecji znacznie poprawiło parametry w sumowanej skali Summated Xerostomia Inventory ( $p < 0,001$ ), a zatem płukanka z lukrecji przynosiła pacjentom także dodatkową ulgę, niwelując odczuwanie suchości jamy ustnej (20).

Ważną z punktu widzenia postępującego i destrukcyjnego charakteru chorobą przyzębia jest paradontoza, mająca wieloczynnikową etiologię, w której uczestniczą beztlenowe bakterie Gram(-): *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola*, podczas gdy najczęściej uszkodzeń w komórkach wywołuje *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Badania *in vitro* dostarczają dowodów potwierdzających potencjał leczniczy lukrecji w zapobieganiu i leczeniu paradontozy, m.in. poprzez hamowanie rozwoju i tworzenie biofilmu wytwarzanego przez *P. gingivalis* (21) oraz działanie przeciwzapalne, przejawiające się przede wszystkim wpływem na wytwarzanie różnych cytokin prozapalnych (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$ ) (22) i hamowaniem wydzielania metaloproteinaz (MMP-7, MMP-8, MMP-9) (23).

W badaniu klinicznym u 39 pacjentów z przewlekłą, łagodną do umiarkowanej paradontozą oceniano wpływ doksycykliny i lukrecji na stężenie jednej z metaloproteinaz (MMP-8) występującej w płynie dziąsłowym GCF (ang. *gingival crevicular fluid*). Uczestników podzielono na trzy grupy ( $n = 13$ ). Pierwsza z nich codziennie otrzymywała po 20 mg doksycykliny w kapsułkach, druga zażywała tabletki zawierające 380 mg lukrecji i 8-12 mg kwasu glądowego, natomiast grupa kontrolna przyjmowała tabletki placebo. Przed badaniem i po 6 tygodniach pobrano próbki GCF z trzech najgłębszych kieszeni przyzębnych. Zmniejszenie stężenia metaloproteinazy MMP-8 w badanym płynie było większe w grupach leczonych doksycykliną i lukrecją niż w grupie placebo ( $p > 0,001$ ). Wyciąg z lukrecji silniej obniżał stężenie MMP-8 niż doksycyklina, ale ta różnica nie była istotna statystycznie.

W przeciwdrobnoustrojowej terapii paradontozy stosowane są antybiotyki miejscowo

i ogólnoustrojowo (doksycyklina w małych dawkach) oraz leki przeciwzapalne. Zdolność lukrecji do hamowania aktywności metaloproteinaz, w sposób porównywalny z antybiotykiem (doksycyklina), stwarza możliwość jej zastosowania w leczeniu chorób przyzębia, w tym parodontozy. Warto dodać, że w trakcie badania nie zaobserwowano działań niepożądanych wynikających ze stosowania lukrecji (24).

#### **Właściwości hipolipemiczne**

W badaniu właściwości hipolipemicznych lukrecji uczestniczyło 12 pacjentów w wieku od 45 do 55 lat, u których poziom cholesterolu wynosił od 220 do 260 mg/dl, LDL od 120 do 170 mg/dl, a którzy nie stosowali leków hipolipemicznych. Przez miesiąc pacjenci, nie zmieniając dotychczasowej diety, przyjmowali kapsułkowany wyciąg etanolowy z korzenia lukrecji (0,1 g/d), pozbawiony kwasu glicyryzynowego, a przez kolejny miesiąc placebo. Po pierwszym miesiącu próby zwiększyła się oporność frakcji LDL na oksydację (o 55%), agregację (o 28%) i retencję (o 25%) oraz zmniejszyła się podatność plazmy na utlenianie (o 19%). Obniżeniu uległy parametry osoczone: stężenie cholesterolu (o 5%), poziom cholesterolu LDL (o 9%) i triglicerydów (o 14%). Po miesiącu stosowania kapsułek placebo oznaczone wartości wróciły do stanu początkowego. W przypadku ciśnienia skurczowego, które spadło o 10%, zaobserwowano trwałe obniżenie tego parametru także podczas stosowania placebo. Autorzy badania uważają lukrecję za ważny środek w łagodzeniu hipercholesterolemii i antyoksydant w chorobach serca (25).

#### **Właściwości przeciwmiażdżycowe**

Analizowano właściwości przeciwmiażdżycowe kapsułek miękkich zawierających wyciąg etanolowy z korzenia lukrecji (0,1 g/d), standaryzowany na glabrydynę, stosowanych przez 2 tygodnie w porównaniu z grupą kontrolną (10 osób) przyjmującą placebo. Wyciąg z lukrecji hamował oksydację LDL dzięki wychwytywaniu wolnych rodników oraz absorbowaniu, wiązaniu i osłanianiu cząstek LDL przez izoflawon (25).

#### **Wpływ na masę mięśniową i tkankę tłuszczową**

Oceniano wpływ na masę mięśniową oleju zawierającego flawonoidy z lukrecji (LFO). Do randomizowanego, podwójnie ślepego, z kontrolowanym placebo badania przystąpiło 50 osób w wieku od 54 do 90 lat (7 mężczyzn i 43 kobiety), które przeszły rehabilitację związaną z leczeniem choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Pacjenci przypisani

do grupy LFO (n = 26) przyjmowali 300 mg oleju przez 16 tygodni. W celu oceny skuteczności terapii, brano pod uwagę: masę mięśniową, zawartość procentową tkanki tłuszczowej i wynik pomiaru JKOM score (Japanese Knee Osteoarthritis Measure), na który składały się: ocena bólu i sztywności w kolanach, jakość życia codziennego, ogólna aktywność i warunki zdrowotne. W grupie LFO masa mięśni tułowia znacząco wzrosła po 16 tygodniach terapii (+ 0,38 kg, p = 0,02) w porównaniu z grupą placebo (p < 0,01). Zawartość procentowa tłuszczu i tłuszczu tułowia w grupie LFO była znacząco mniejsza w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio p = 0,03 i p < 0,01) (26).

#### **Działania niepożądane i interakcje**

Uwzględniając skład chemiczny korzenia lukrecji gładkiej, można spodziewać się pewnych działań niepożądanych podczas jego stosowania. Dotychczas opisano przypadki i interakcje, które zachodzą na poziomie farmakokinetycznym i farmakodynamicznym.

Kumaryny obecne w korzeniu lukrecji mogą być przyczyną hamowania krzepnięcia krwi i nasilania tendencji do krwotoków wewnętrznych oraz działania fotouczulającego. W badaniach genotoksyczności lukrecja nie wykazywała właściwości teratogennych ani mutagennych (27).

Istnieją doniesienia, że lukrecja we wczesnych etapach laktacji może zmniejszać produkcję mleka (28, 29). W mieszankach ziołowych u niemowląt, zalecanych np. w leczeniu kolki jelitowej, może być stosowana bezpiecznie przez krótki czas (30).

Przewlekłe i nadmierne spożywanie lukrecji (co najmniej 100 mg dziennie kwasu glicyryzynowego) wiąże się z występowaniem objawów hiperaldosteronizmu (wzrost ciśnienia krwi, zatrzymanie sodu, chlorków i wody, spadek stężenia potasu we krwi, obrzęki), co należałoby szczególnie uwzględnić u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, hipokaliemia może bowiem nasilać działanie glikozydów nasercowych i wpływać na aktywność leków antyarytmicznych (31-35). Objawy hiperaldosteronizmu często szybko ustępują po odstawieniu lukrecji – w ciągu kilku dni do 2 tygodni, nawet u osób, które spożywały ją przez wiele lat.

*G. glabra* i glicyryzyna mogą wykazywać interakcje z innymi lekami, przy czym aktywność wyciągów roślinnych w tym zakresie jest większa od ich pojedynczych składników (36, 37). Powinno się rozważyć równoczesne podawanie lukrecji z inhibitorami CYP3A4 i CYP2D6, takimi jak ketokonazol, chinidyna, spironolakton i cisplatylna (38, 39).

Zalecane jest także monitorowanie pacjentów z zapaleniem wątroby typu C zażywających jednocześnie glicyryzynę w skojarzeniu z lekami przeciwvirusowymi (ombitaswir, paritaprewir, rytonawir) (39).

Ponadto należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania korzenia lukrecji i preparatów zawierających korzeń rzewienia. Obniżenie stężenia kwasu glicyretynowego we krwi może być nie tylko wynikiem biegunki wywołanej antrazwiązkami rzewienia, ale także zaburzeń mikroflory jelitowej, wpływającej na przemianę kwasu glicyryzynowego w glicyretynowy. W badaniu wykazano bezpośredni wpływ antrazwiązków, sennozydów i ich pochodnych (sennidyna A) na parametry farmakokinetyczne (AUC i  $C_{max}$ ) kwasu glicyretynowego, jego stężenie w osoczu i słabszy efekt terapeutyczny (40).

U pacjentów z chorobą Addisona stwierdzono synergizm lukrecji z kortyzonem, który mógłby pełnić ważną rolę w trakcie odstawiania kortykosteroidów (41).

### Preparaty

Korzeń lukrecji służy do sporządzania odwarów (herbaty ziołowe), nalewek, tabletek, zawierających wyciąg deglicyryzynowany DGL, jest składnikiem past do zębów oraz produktów do pielęgnacji skóry (kwas  $18\beta$ -glicyretynowy = enoksolon). Ze względu na słodki smak, lukrecja stanowi *corrigens* poprawiający gorzki lub mdły smak leków. Gęsty ekstrakt lukrecjowy i proszek lukrecjowy można zastosować w recepturze do zarabiania pigułek. Słodki smak (glicyryzyna) i anyżowy zapach (anetol) powodują, że korzeń lukrecji wykorzystuje się do produkcji cukierków, past do zębów, piwa i papierosów. Farmakopea Polska XI wymienia następujące wyciągi z lukrecji: standaryzowany płynny wyciąg etanolowy (łac. *liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum*), zawierający od 3 do 5% kwasu  $18\beta$ -glicyryzynowego, oraz suchy wyciąg wodny do poprawy smaku (łac. *liquiritiae extractum siccum ad saporandum*), zawierający od 5 do 7% kwasu  $18\beta$ -glicyryzynowego (1). Korzeń lukrecji jest składnikiem monopreparatów dostępnych w formie kapsułek lub tabletek: LUKRECJA (Solgar) kaps. (wyciąg z korzenia lukrecji 250 mg [ $< 2,5$  mg ( $< 1\%$ ) glicyryzyny] + sproszkowany korzeń lukrecji 250 mg); LUKRECJA (Herbapol Kraków) kaps. (220 mg sproszkowanego korzenia lukrecji); DGL (Swanson) tabl. do ssania (wyciąg z korzenia lukrecji w postaci deglicyryzowanej 385 mg); Glavonoid TM (Kaneka Corporation) kaps. (100 mg standaryzowanego ekstraktu z korzenia lukrecji [do 30% polifenoli,

3% glabrydyny]); kropli: Krople z korzenia lukrecji (Biovea) w 1 ml 333 mg korzenia lukrecji; ziół sypkich: Korzeń lukrecji (Flos; Kawon; Dary Natury). Stanowi składnik preparatów złożonych: Pectobonisol (Bonimed); Tussipect tabl. (Herbapol Poznań), a także produktów firmy Aboca: Grintuss i Neobianacid. Preparaty mają status produktów leczniczych tradycyjnych, suplementów diety, produktów kosmetycznych lub higienicznych.

Lukrecja jest wykorzystywana w kosmetykach jako składnik szamponów i odżywek do włosów, balsamów do ciała, maści zalecanych w atopowym zapaleniu skóry, kremów do twarzy i do skóry z przebarwieniami, mleczka do demakijażu oraz past i żeli do zębów.

Według European Medicines Agency (EMA) lukrecję jako *expectorans* stosuje się w dawce od 1,5 do 2 g dwa razy dziennie oraz w przewlekłych owrzodzeniach żołądka od 4 do 7 g dziennie w 2-4 podzielonych dawkach.

W tradycyjnej medycynie chińskiej korzeń lukrecji (*gancao*) jest stosowany jako środek wzmacniający *qi*, a także popularny składnik mieszanek ziołowych, poprawiający ich efektywność i smak oraz zmniejszający toksyczność (42).

### Podsumowanie

Do celów leczniczych używane są: korzeń, wyciąg deglicyryzynowany DGL, kwas  $18\beta$ -glicyretynowy (enoksolon) oraz standaryzowane wyciągi: płynny wyciąg etanolowy i suchy wyciąg wodny do poprawy smaku.

Wyniki badań klinicznych dostarczają dowodów skuteczności wyciągów z lukrecji w pooperacyjnym bólu gardła, kaszlu, aftowym zapaleniu jamy ustnej, natomiast nie ma dostatecznej liczby badań klinicznych potwierdzających działanie lukrecji w leczeniu przebiegów i stanów zapalnych. Próby oceny wpływu preparatów z lukrecji, zwłaszcza DGL, zalecanych w owrzodzeniu przewodu pokarmowego nie potwierdzają aktywności przeciwwrzodowej. Wyniki niektórych badań klinicznych mogą budzić jednak wątpliwości ze względu na małe grupy pacjentów, brak klasyfikacji IC-10 (dyspepsja), niekiedy brak randomizacji badań lub standaryzacji badanego preparatu.

Działania niepożądane obejmują: możliwość krwawień i uwrażliwienie na promieniowanie UV (kumaryny), a przy przewlekłym stosowaniu – wzrost ciśnienia krwi, spadek stężenia potasu we krwi i obrzęki. Możliwe są interakcje z inhibitorami izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, a także z preparatami zawierającymi antrazwiązki.

## Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska XI, 2017. *Liquiritiae radix*. Urząd Rejestracji Leków, Warszawa 2017.
2. Antoniak K, Dudek-Makuch M, Bylka W. Lukrecja – czy tylko słodka? Związki chemiczne, aktywność biologiczna. *Post Fitoter* 2020; 3:154-60.
3. Raveendra KR, Jayachandra Srinivasa V, Sushma KR i wsp. An extract of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard) alleviates symptoms of functional dyspepsia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Evid Based Complement. Alternat Med* 2012; 216970.
4. Feldman H, Gilat T. A trial of deglycyrrhizinated liquorice in the treatment of duodenal ulcer. *Gut* 1971; 12:449-51.
5. Engqvist A, Pyk E, Feilitzen F i wsp. Double-blind trial of deglycyrrhizinated liquorice in gastric ulcer. *Gut* 1973; 14:711-5.
6. Morgan AG, Pacsoo C, Mcadam WA. Maintenance therapy: a two year comparison between Caved-S and cimetidine treatment in the prevention of symptomatic gastric ulcer recurrence. *Gut* 1985; 26:599-602.
7. Bardhan KD, Cumberland DC, Dixon RA i wsp. Proceedings: Deglycyrrhizinated liquorice in gastric ulcer: a double blind controlled study. *Gut* 1976; 17:397.
8. Hollanders D, Green G, Woolf IL i wsp. Prophylaxis with deglycyrrhizinated liquorice in patients with healed gastric ulcer. *Br Med J* 1978; 1(6106):148.
9. Larkworthy W, Holgate PF, Mcillmurray MB i wsp. Deglycyrrhizinated liquorice in duodenal ulcer. *Br Med J* 1977; 2:1123.
10. Michael MT. *Glycyrrhiza glabra* (Licorice). *Textbook of Natural Medicine* 2020:641-647.e3.
11. Hajiaghahmohammadi AA, Zargar A, Oveisi S i wsp. To evaluate the effect of adding licorice to the standard treatment regimen of *Helicobacter pylori*. *Braz J Infect Di* 2016; 20:534-8.
12. Cassano N, Mantegazza R, Battaglini S i wsp. Adjuvant role of a new emollient cream in patients with palmar and/or plantar psoriasis: a pilot randomized open-label study. *G Ital Dermatol Venereol* 2010; 145:789-92.
13. Schweiger D, Baufeld C, Drescher P i wsp. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and *Glycyrrhiza inflata* root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26:108-18.
14. Saedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:153-7.
15. Boonchai W, Varothai S, Winayanuwattikun W i wsp. Randomized investigator-blinded comparative study of moisturizer containing 4-t-butylcyclohexanol and licochalcone A versus 0,02% triamcinolone acetonide cream in facial dermatitis. *J Cosmet Dermatol* 2018; 17:1130-5.
16. Moghadamnia AA, Motalebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Phytother Res* 2009; 23:246-50.
17. Ruetzler K, Fleck M, Nabecker S i wsp. A randomized, double-blind comparison of licorice versus sugar-water gargle for prevention of postoperative sore throat and postextubation coughing. *Anesth Analg* 2013; 117:614-21.
18. Najafi S, Koujan SE, Manifar S i wsp. Preventive effect of *Glycyrrhiza glabra* extract on oral mucositis in patients under head and neck radiotherapy: A randomized clinical trial. *J Dent* 2017; 14:267-74.
19. Agarwal A, Gupta D, Yadav G i wsp. An evaluation of the efficacy of licorice gargle for attenuating postoperative sore throat: a prospective, randomized, single-blind study. *Anesth Analg* 2009; 109:77-81.
20. Yu IC, Tsai YF, Fang JT i wsp. Effects of mouthwash interventions on xerostomia and unstimulated whole saliva flow rate among hemodialysis patients: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud* 2016; 63:9-17.
21. Bergeron C, Bodet C, Gafner S i wsp. Effects of licorice on *Porphyromonas gingivalis* growth and biofilm viability. *J Dent Res* 2008; 87 (Spec. Issue B):1277.
22. Bodet C, La Gafner S, Bergeron C i wsp. A licorice extract reduces lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine secretion by macrophages and whole blood. *J Periodontol* 2008; 79:1752-61.
23. La VD, Tanabe S, Bergeron C i wsp. Modulation of matrix metalloproteinase and cytokine production by licorice isolates licoricidin and licorisoflavan A: potential therapeutic approach for periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:122-8.
24. Farhad SZ, Aminzadeh A, Mafi M i wsp. The effect of adjunctive low-dose doxycycline and licorice therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. *Dent Res J (Isfahan)* 2013; 10:624-9.
25. Fuhrman B, Volkova N, Kaplan M i wsp. Antiatherosclerotic effects of licorice extract supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid levels, and decreased systolic blood pressure. *Nutrition* 2002; 18:268-73.
26. Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K i wsp. The effects of licorice flavonoid oil with respect to increasing muscle mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Food Agric* 2017; 97:2339-45.
27. Choi JS, Han JY, Ahn HK i wsp. Fetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) during pregnancy. *Planta Med* 2013; 79:97-101.
28. Le Moli R, Endert E, Fliers E i wsp. Establishment of reference values for endocrine tests. II: Hyperprolactinemia. *Neth J Med* 1999; 55:71-5.
29. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:37-42.
30. Kamei J, Saitoh A, Asano T i wsp. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antitussive principles of *Glycyrrhiza radix* (licorice), a main component of the Kam-po preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang). *Eur J Pharmacol* 2005; 507:163-8.
31. Heilmann P, Heide J, Hundertmark S i wsp. Administration of glycyrrhetic acid: significant correlation between serum levels and the cortisol/cortisone ratio in serum and urine. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999; 107:370-8.
32. Sigurjonsdottir HA, Franzon L, Manhem K i wsp. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose response relationship. *J Hum Hypertens* 2001; 15:549-52.
33. Ploeger B, Mensinga T, Sips A i wsp. The pharmacokinetics of glycyrrhizic acid evaluated by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Drug Metab Rev* 2001; 33:125-47.
34. Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman HA, Ali BH i wsp. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and the adrenal-kidney-pituitary axis in rats. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1525-7.
35. Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2017; 31:699-707.
36. Arjumand W, Sultana S. Glycyrrhizic acid: a phytochemical with a protective role against cisplatin-induced genotoxicity and nephrotoxicity. *Life Sci* 2011; 89:422-9.
37. Pandit S, Ponnusankar S, Bandyopadhyay A i wsp. Exploring the possible metabolism mediated interaction of *Glycyrrhiza*

- glabra* extract with CYP3A4 and CYP2D6. *Phytother Res* 2011; 25:1429-34.
38. Armanini D, Castello R, Scaroni C i wsp. Treatment of polycystic ovary syndrome with spironolactone plus licorice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131:61-7.
39. Zha J, Badri PS, Ding B i wsp. Drug interactions between hepatoprotective agents ursodeoxycholic acid or glycyrrhizin and ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in healthy Japanese subjects. *Clin Ther* 2015; 37:2560-71.
40. Mizuhara Y, Takizawa Y, Ishihara K i wsp. The influence of the sennosides on absorption of glycyrrhetic acid in rats. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:1897-902.
41. Mills S, Bone K. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh 2000.
42. Adamyan TI, Gevorkyan ES, Minasyan SM i wsp. Effect of licorice root on peripheral blood indexes upon vibration exposure. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140:164-8.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 04.05.2020

zaakceptowano/accepted: 25.05.2020

Adres/address:

\*mgr farm. Katarzyna Antoniak  
Katedra i Zakład Farmakognozji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań  
e-mail: antoniakkatarzyna@wp.pl