

Katarzyna Kimel, \*Miroslawa Krauze-Baranowska

## Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania korzenia *Symphytum officinale* L. – przegląd danych literaturowych

### The efficacy and safety of *Symphytum officinale* L. root – a review of literature data

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

---

#### SUMMARY

*Comfrey root – Symphyti radix has been present in medicine since ancient times. Nowadays, European Medicine Agency (EMA) restricts its only for external use, in short therapies not exceeding 10 days. The last decade has been characterized by the progress in research on the chemical composition and metabolism of biologically active compounds present in the root and leaves. The result is the presence of herbal medicinal products containing comfrey root extracts with reduced content or free of toxic pyrrolizidine alkaloids on the European market of herbal products. Moreover, the medicinal properties of leaves from another Symphytum species, namely Russian comfrey, are also in the use. The results of clinical trials indicate the beneficial effects of plant raw materials obtained from comfrees in musculoskeletal system disorders – comfrey root and skin inflammations – leaves of Russian comfrey. The paper presents the history of use, chemical composition, therapeutic effect and toxicity of comfrey, as well as characterizes clinical trials on products containing comfrey extracts from root and leaves.*

**Keywords:** *Symphytum officinale*, chemical composition, clinical trials, toxicity, herbal products

---

#### STRESZCZENIE

Korzeń żywokostu lekarskiego – *Symphyti radix* – jest wykorzystywany w lecznictwie od starożytności. Obecnie Europejska Agencja Leków (EMA) ogranicza jego stosowanie jedynie do stosowania zewnętrznego, w okresie nie dłuższym niż 10 dni. W ostatniej dekadzie nastąpił rozwój badań nad składem chemicznym oraz metabolizmem związków czynnych biologicznie występujących w korzeniu i liściach. Ich rezultatem jest obecność na europejskim rynku produktów ziołowych, roślinnych produktów leczniczych z wyciągami z korzenia żywokostu o zaniżonej zawartości lub całkowicie pozbawionych toksycznych alkaloidów pirolizydynowych. Ponadto wykorzystywane są właściwości lecznicze liści innego gatunku z rodzaju *Symphytum*, mianowicie żywokostu rosyjskiego. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na korzystne efekty surowców roślinnych pozyskiwanych z żywokostów w schorzeniach układu mięśniowo-szkieletowego – korzenie żywokostu lekarskiego oraz stanach zapalnych skóry – liście żywokostu rosyjskiego. W pracy przedstawiono historię stosowania, skład chemiczny, działanie lecznicze oraz toksyczność żywokostu lekarskiego oraz opisano badania kliniczne produktów zawierających wyciągi z korzeni i liści żywokostów.

**Słowa kluczowe:** *Symphytum officinale*, skład chemiczny, badania kliniczne, toksyczność, produkty roślinne

---

### Wprowadzenie

Żywokost lekarski (*Symphytum officinale* L.) jest rośliną leczniczą od tysięcy lat wykorzystywaną w medycynie tradycyjnej. Dioskurides już około 60 r. n.e.

stosował wyciąg z rozdrobnionego korzenia żywokostu na „przepukliny i krwioplucie” oraz zewnętrznie „na rany i stany zapalne”. Do XVII wieku wskazania do stosowania korzenia znacznie rozszerzono, uznając

go za skuteczne *panaceum* w schorzeniach układu oddechowego, układu pokarmowego oraz złamaniach kości, stłuczeniach, nadmiernych krwawieniach menstruacyjnych, zakrzepach i hemoroidach (1). Zakres stosowania wewnętrznego korzenia żywokostu do końca XX wieku obejmował niezbyt żołądka i jelit, chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, uszkodzenia błony śluzowej układu pokarmowego oraz stany zapalne zlokalizowane w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych, w tym choroby płuc (2).

Frost i wsp. (3) donoszą, że liść i korzeń żywokostu, zarówno wysuszone, jak i świeże, są stosowane przez 75% brytyjskich zielarzy w dolegliwościach bólowych i stanach zapalnych zlokalizowanych w układzie kostno-mięśniowym, w tym będących wynikiem urazów, tj. złamaniach i pęknięciach kości, stłuczeniach objawiających się zasinieniem i obrzękiem oraz stanach pooperacyjnych.

Obecnie, ze względu na wykrycie hepatotoksycznych alkaloidów pirolizydynowych (PA) stosowanie produktów z korzenia żywokostu jest ograniczone jedynie do aplikacji zewnętrznej na nieuszkodzoną skórę (4).

Utrzymująca się popularność preparatów z wyciągami *Symphytum officinale*, pomimo doniesień o zagrożeniach zdrowotnych związanych z PA, wynika częściowo z krytycznego podejścia do metod badawczych, oceniających bezpieczeństwo ich stosowania. Problemy związane z błędną identyfikacją surowców roślinnych, bezpośrednio i pozbawione głębszej analizy przenoszenie wyników badań z modelu zwierzęcego na organizm ludzki (5) czy obserwowane różnice w poziomie wchłaniania alkaloidów pirolizydynowych w zależności od drogi podania (6) powodują, że formułowane wnioski nie opisują rzeczywistego ryzyka związanego z zewnętrznym stosowaniem surowca.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy o korzeniu żywokostu lekarskiego w kontekście jego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w oparciu o zebrane doniesienia naukowe.

### Obecne zalecenia

W 2001 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), opierając się na doniesieniach o hepatotoksyczności korzenia żywokostu, nakazała wycofanie z rynku produktów zawierających ten surowiec (7). Obecnie, Europejska Agencja Leków (EMA) w raporcie z 2015 roku dopuszcza na rynek europejski produkty z wyciągami z korzenia żywokostu jedynie do stosowania zewnętrznego na nieuszkodzoną skórę. Jednocześnie uznaje za bezpieczną dzienną dawkę alkaloidów pirolizydynowych 0,007 µg/kg, z zastrzeżeniem odnośnie do okresu przyjmowania surowca

w krótkotrwałych terapiach do 10 dni (4). Jest to znacząca zmiana w porównaniu ze stanowiskiem z 2012 roku, w którym EMA ograniczała stosowanie surowca do 4-6 tygodni w roku. W niektórych krajach, takich jak Niemcy, Austria czy Węgry, są zarejestrowane produkty lecznicze z korzeniem żywokostu, których nie dotyczą wymienione limity czasu stosowania. Jest to wynikiem obniżonej i kontrolowanej w wyciągach z korzenia żywokostu zawartości alkaloidów pirolizydynowych, a nawet niekiedy całkowicie ich pozbawionych w rezultacie zastosowania zmodyfikowanego procesu technologicznego ich wytwarzania. Jakkolwiek, w niektórych doniesieniach informowano o spadku aktywności przeciwzapalnej ekstraktów z surowca jako wyniku stosowania wymienników kationowych, eliminujących alkaloidy pirolizydynowe (8).

W Polsce dostępne są jedynie produkty z przetworami z korzenia żywokostu o statusie produktów kosmetycznych. Jednocześnie, sklepy zielarskie oferują wysuszony korzeń i liść żywokostu oraz olej żywokostowy o niekontrolowanej zawartości alkaloidów pirolizydynowych, które w zależności od potrzeb i wiedzy (lub braku wiedzy) konsumenta mogą być wykorzystane zarówno zewnętrznie, jak i wewnętrznie (liść i korzeń). Liść żywokostu lekarskiego nie posiadając monografii EMA, w świetle obowiązujących na terenie UE regulacji nie powinien być uwzględniany jako substancja roślinna. Jednak na rynkach niektórych krajów europejskich dostępna jest maść Traumaplant zawierająca 10% soku pozbawionego obecności alkaloidów pirolizydynowych ze świeżych części nadziemnych innego gatunku żywokostu, mianowicie żywokostu rosyjskiego – *Symphytum x uplandicum*.

### Toksyczność

Podstawowym ograniczeniem leczniczego stosowania korzenia żywokostu jest hepatotoksyczność alkaloidów pirolizydynowych. Związki te są metabolizowane przez cytochrom P450 do *N*-tlenków lub dehydroretronecyny, silnie toksycznego metabolitu pirolowego o właściwościach alkilujących, prowadzących do uszkodzeń śródbłonna naczyń krwionośnych wątroby i innych narządów. W przebiegu ostrej lub przewlekłej toksyczności jest możliwe dalsze enzymatyczne przekształcanie *N*-tlenków alkaloidów do wysoko reaktywnych związków elektrofilowych, wykazujących zdolność do akumulacji w organizmie i wiążących się ze strukturami komórkowymi (9). Szereg wyników badań potwierdza hepatotoksyczność, genotoksyczność i mutagenność alkaloidów pirolizydynowych (9, 10). W modelach zwierzęcych obserwowano stymulację powstawania zmian nowotworowych w wielu narządach, głównie wątrobie, płucach,

nerkach, pęcherzu moczowym oraz na skórze (10), brak jednak jednoznacznych dowodów na indukcję procesów nowotworzenia i powstawania guzów u ludzi jako rezultatu stosowania wyciągów roślinnych, zawierających alkaloidy pirolizydynowe.

Problemami w badaniach toksyczności alkaloidów pirolizydynowych są duża zmienność międzygatunkowa procesów metabolizmu i wrażliwość osobnicza na alkaloidy pirolizydynowe. Wśród zastosowanych modeli zwierzęcych dominują wrażliwe na alkaloidy pirolizydynowe myszy, szczury (11) oraz kurczaki (12). Inne gatunki zwierząt laboratoryjnych, takie jak świnki morskie, króliki, chomiki, wykazują wysoką odporność na działanie tych związków (13).

Odnotowane wcześniej przypadki zatruc u ludzi były spowodowane doustnym przyjmowaniem produktów ziołowych, zawierających alkaloidy pirolizydynowe, i skutkowały konsekwencjami zdrowotnymi, takimi jak marskość wątroby w przebiegu ostrych zatruc oraz choroba zarostowa żył wątrobowych przy długotrwałym kontakcie (14-17). Należy podkreślić, że ujawnione klinicznie przypadki zatruc nie zawsze wskazywały na żywokost lekarski (*Symphytum officinale*) jako czynnik etiologiczny. Ze względu na duże podobieństwo morfologiczne korzenie bardziej toksycznych gatunków, takich jak żywokost rosyjski (*Symphytum x uplandicum*) czy żywokost szorstki (*Symphytum asperum*), były błędnie identyfikowane jako *Symphytum officinale* (5). Ponadto w niektórych preparatach, oprócz deklarowanego w składzie żywokostu lekarskiego, były obecne jako zanieczyszczenia inne surowce zawierające alkaloidy pirolizydynowe (17). Warty podkreślenia jest fakt wykazania wielokrotnie niższej zawartości alkaloidów pirolizydynowych w liściach żywokostu rosyjskiego w porównaniu z korzeniami. W publikacji opisującej przypadek zatrucia kapsułkami żywokostowo-pepsynowymi Ridker i wsp. (18) podkreślają brak możliwości jednoznacznej identyfikacji surowca i jego odmiany. Podobnie w cytowanej w kontekście toksyczności żywokostu lekarskiego pracy Zuckerman i wsp. (14) opisywano zatrucie nieokreślonym „tradycyjnym lekiem ziołowym” z rozpoznaniem jako składnika *Senecio latifolius* z rodziny *Compositae*, charakteryzującym się znacząco wyższą zawartością alkaloidów pirolizydynowych w porównaniu z żywokostem.

W świetle powyższych doniesień, zgodnie z zaleceniami EMA należy zachować szczególną ostrożność i świadomość ryzyka związanego z wewnętrznym stosowaniem korzenia żywokostu. Dotychczas brak jest danych o toksyczności alkaloidów pirolizydynowych przy podaniu na skórę wyciągu z korzenia żywokostu.

W badaniach na szczurach wskazano na bezpieczeństwo stosowania wyciągów z żywokostu w preparatach

dermatologicznych, uzyskując przy aplikacji na skórę 20-50-krotnie niższe stężenia alkaloidów pirolizydynowych i ich *N*-tlenków w moczu, w porównaniu z podaniem *per os*. Jakkolwiek potwierdza to fakt przenikania alkaloidów przez skórę, to jednak należy podkreślić, że obserwowana zawartość związków w moczu wyniosła jedynie 0,1-0,4% zastosowanej dawki (19). Podobne wyniki uzyskano w przeprowadzonych przez Jedlinszki i wsp. (6) badaniach oceny przenikania likopsaminy przez błony syntetyczne (0,1-0,72% po 72 godz.) i ludzki naskórek (0,04-0,22%). Wskazują one jednoznacznie, że wymagane przez EMA limity są praktycznie niemożliwe do przekroczenia przy zewnętrznym stosowaniu surowca.

W dyskusji o toksyczności żywokostu lekarskiego często pomija się korzystny, synergistyczny wpływ pozostałych związków obecnych w surowcu. Większość badań była prowadzona na wyizolowanych alkaloidach (6, 12, 19), a nie wyciągach roślinnych je zawierających. Doniesienia o właściwościach hepatoprotekcyjnych obecnego w liściu i korzeniu żywokostu w stosunkowo wysokich stężeniach kwasu rozmarynowego (20) sugerują potrzebę badania surowych wyciągów pod kątem ich potencjalnych efektów niwelowania toksyczności alkaloidów.

### Skład chemiczny

Surowce otrzymywane z *Symphytum officinale* charakteryzują się zróżnicowanym składem chemicznym, który pomimo długiego okresu ich stosowania w lecznictwie wciąż pozostaje w pełni nierozpoznany.

Związkiem wyróżniającym żywokost na tle innych gatunków roślin jest alantoina – pochodna mocznika. Jej zawartość w korzeniu wynosi od 0,6 do 2,55% (4, 21), a niekiedy osiąga nawet 4,7% (22). Brak jest jednoznacznych danych o zawartości alantoiny w liściach. Foster (23) podaje, że wynosi ona 0,3%, a Sousa i wsp. (24) oraz Teixeira i Duarte (25) wskazują na wielokrotnie niższą zawartość alantoiny w liściach w porównaniu z korzeniem (odpowiednio 1 mg/g i 7-25,5 mg/g oraz 2,6-7,8 mg/g i 13,2-17,7 mg/g). W badaniach akumulacji alantoiny w różnych częściach rośliny zawartość w młodych liściach, zebranych w okresie letnim, była wielokrotnie wyższa (około 130 mg/g), w porównaniu z korzeniem (około 7 mg/g) (26).

Zidentyfikowany w korzeniu żywokostu przez Hiermann i Writzel (27) glikopeptyd o masie cząsteczkowej około 9000 Da posiada właściwości przeciwpalne. Jest on zbudowany z 16 aminokwasów (w tym 8 egzogennych, mianowicie: treoniny, waliny, izoleucyny, leucyny, fenyloalaniny, lizyny, histydyny, argininy) oraz fruktozy, glukozy, galaktozy i arabinozy obecnych w stosunku ilościowym 2:2:1:1.

Związkiem dominującym w zespole kwasów fenolowych jest opisany przez Grabias i Swiatek (28) kwas rozmarynowy, którego zawartość w wyciągach wodnych z surowca wynosiła 0,85-1,27 mg/g (29, 30), do 1,94 mg/g w wyciągu wodno-etanolowym (31, 32). Ponadto, w zespole fenolokwasów Sowa i wsp. (31) w wyciągu wodno-etanolowym stwierdzili obecność kwasu kawowego (0,00187 mg/g), *p*-hydroksybenzoowego (0,00723 mg/g), chlorogenowego (0,0008 mg/g) i *p*-kumarowego (0,00062 mg/g), natomiast Tahirovic i wsp. (29) w wyciągu wodnym kwasów: chlorogenowego (1,27 mg/g), galusowego (0,05 mg/g) i kawowego (0,15 mg/g). Ponadto Savic i wsp. (30) w wyciągu wodnym wskazują na obecność kwasu elagowego i kwasu 5-*O*-feruloilochinowego. Jednak oznaczone przez autorów pracy (31) wysokie zawartości kwasów fenolowych w surowcu (w tym 7,4% kwasu elagowego i 12,8% kwasu rozmarynowego w przeliczeniu na wyciąg suchy) oraz użyta metoda ekstrakcji (aparatus Soxhleeta, ekstrahent – woda) wydają się mało wiarygodne.

W ostatnich latach kontynuowano badania nad kwasami fenolowymi metodą HPLC-DAD-QTOF-MS/MS, wskazując na obecność w wyciągu wodno-etanolowym z korzenia żywokostu szeregu estrowych pochodnych kwasu kawowego, mianowicie izomerów kwasów salwianolowych/izosalwianolowych A, B i C, stanowiących trimery i tetramery kwasu kawowego (33, 34). W wyniku przeprowadzonej przez Trifan i wsp. (35) izolacji z surowca powyższych związków skorygowano ich struktury w oparciu o widma MS i NMR, ostatecznie zaliczając je do lignanów, pochodnych kwasu kawowego, mianowicie: rabdosyny (0,14-0,89 mg/g) tetrameru kwasu kawowego – oraz dwóch trimerów kwasu kawowego – globoidnan A (0,27-1,93 mg/g) i B (0,13-0,99 mg/g) (32, 35) (ryc. 1). W zespole związków lignanowych wymieniane są również

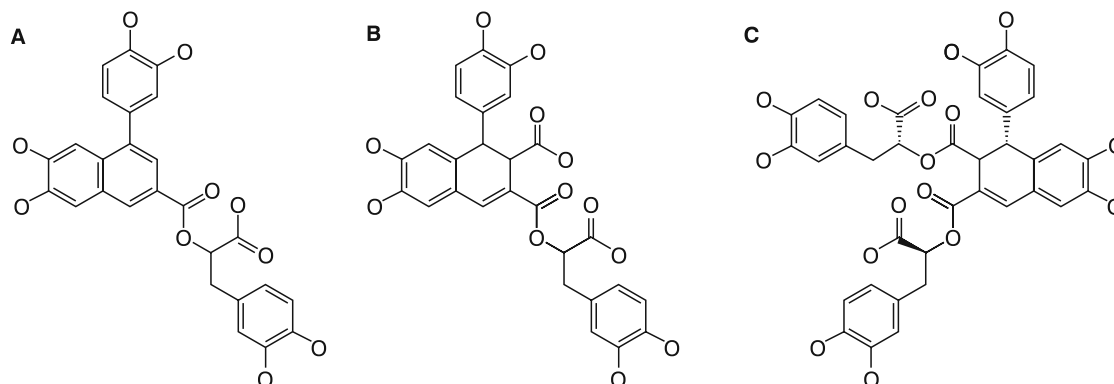
dwa inne lignany, mianowicie komfreina A i ternifoliuslignan D.

W korzeniu żywokostu pochodzenia rumuńskiego Paun i wsp. (36) stwierdzili metodą HPLC-UV/Vis obecność w niskich stężeniach flawonoidów: rutyny (7,85 mg/kg), luteoliny (1,11 mg/kg), kwercetyny (1,50 mg/kg), kemferolu (1,49 mg/kg) i apigeniny.

Korzeń żywokostu jest zaliczany do surowców śluzowych (około 29%), stanowiących mieszaninę polisacharydów, zbudowanych z kwasu galakturonowego, glukozy, galaktozy i arabinozy o zawartości kwasów uronowych na poziomie 9,36% (37, 38).

Ponadto, w korzeniu żywokostu wykazano obecność saponin triterpenowych – leonozydu A, B, D, kaulozydu (39) oraz symfytoksyny A (40), tanin katechiny (około 2,4%), aminokwasów, witamin (22), związków mineralnych – wapnia (0,052 mg/l), magnezu (0,054 mg/l), cynku (0,079 mg/l) oraz toksycznego niklu (0,050 mg/l) i ołowiu (0,354 mg/l) (41), a także bogatego zespołu 34 kwasów tłuszczowych – głównie kwasów dekanowych (34).

Zespół związków alkaloidowych w korzeniu i liściu żywokostu stanowią alkaloidy pirolizydynowe, których toksyczność jest warunkowana obecnością nienasyconego wiązania pomiędzy węglami C-1 i C-2 w pierścieniu necyny oraz funkcją estrową bocznego łańcucha (10). Badania przeprowadzone metodą LC-HRMS/MS wyciągu wodno-etanolowego z korzenia żywokostu wykazały obecność 20 alkaloidów pirolizydynowych i ich pochodnych, tj.: intermedyny, likopsaminy, 7-acetylopochodnych intermedyny i likopsaminy oraz ich *N*-tlenków, *N*-tlenków echimidyny, symfytyny, symladyny, 3'-acetylosymfytyny i symladyny, 7-saracynylo-9-trachelantylotronecyny, 7-saracynylo-9-wiridiflorylotronecyny oraz wolnych symfytyny, symladyny, dihydrointermedyny i dihydrolikopsaminy i ich stereoizomerów. Spośród 16 badanych



**Ryc. 1.** Wzory strukturalne nowych lignanów pochodnych kwasu kawowego zidentyfikowanych w korzeniu żywokostu. A – globoidnan A, B – globoidnan B, C – rabdosyna

korzeni żywokostu, pochodzących z europejskich aptek, w 8 dominowały *N*-tlenki acetylointermedyny i acetylolikopsaminy (0,967-2,673 mg/g), a w 7 *N*-tlenek likopsaminy (0,528-1,873 mg/g). Alkaloidy – intermedyna, likopsamina oraz acetylointermedyna i acetylolikopsamina, charakteryzujące się silniejszym efektem hepatotoksycznym, we wszystkich analizowanych surowcach były obecne w wielokrotnie niższych stężeniach (0,003-0,151 mg/g) (32). Nie potwierdzono występowania wcześniej wykrytych lazjokarpiny, mioskopiny, symwirydyny oraz echimidyny (5, 9, 10), która ze względu na bardzo podobne widma masowe w późniejszych badaniach okazała się *N*-tlenkiem symwirydyny (42).

Liście żywokostu zawierają znacznie mniejsze ilości alkaloidów pirolizydynowych (wg EMA w korzeniu 1380-8320  $\mu$ g/g do 15-55  $\mu$ g/g w liściach) (43, 44) i mogłyby stanowić w praktyce klinicznej bardziej bezpieczny surowiec. Niewiele jest jednak badań dotyczących ich składu chemicznego. W wyciągu metanolowym wykazano wysoką zawartość kwasu galusowego (6,93 mg/g suchego wyciągu) (45). Ponadto są obecne w wyższych stężeniach niż w korzeniu – kwas kawowy (0,29 mg/g), rozmarynowy (1,15 mg/g) i galusowy (0,20 mg/g) (29).

W nasionach wykazano obecność alantoiny i flawonoidów (odpowiednio 16,60 i 28,1  $\mu$ g/g) (46) oraz frakcji lipofilowej (57,6%), z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi, w tym kwasem  $\gamma$ -linolenowym (16%) (47).

### Działanie lecznicze

Spośród wymienionych powyżej związków udział w efektach leczniczych surowca przypisuje się przede wszystkim alantoinie, kwasowi rozmarynowemu, glikopeptydowi, śluzom i związkom garbnikowym.

Alantoina stymuluje regenerację tkanek, wzrost komórek nabłonka i powstawanie ziarniny. Jednocześnie działa keratolitycznie, przeciwzapalnie i nawilżająco, przyspieszając usuwanie martwej tkanki, co skutkuje łagodzeniem bólu. Pomimo szerokiego zastosowania w farmacji i kosmetyce, wciąż nie jest znany mechanizm działania leczniczego tego związku. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano, że w grupie leczonej preparatem zawierającym alantoinę redukcja liczby komórek zapalnych i stymulacja odkładania kolagenu zachodziły szybciej niż po zastosowaniu placebo, a proces gojenia ran prowadził do formowania bardziej zorganizowanej tkanki o strukturze zbliżonej do zdrowej skóry. Ograniczanie stanu zapalnego przez alantoinę zachodzi prawdopodobnie poprzez hamowanie chemotaksji komórek prozapalnych w obrębie rany

oraz zmiatanie i zapobieganie uwalnianiu wolnych rodników i reaktywnych form tlenu, odpowiedzialnych za stres oksydacyjny i uszkodzenia tkanek. Dowiedziono, że alantoina przyspiesza gojenie ran poprzez stymulację proliferacji fibroblastów, tworzenia ziarniny, a także syntezy i reabsorpcji kolagenu (48). Stwierdzono, że stosowanie preparatów zawierających jedynie alantoinę jest mniej efektywne w porównaniu ze stosowaniem wyciągu z korzenia żywokostu lekarskiego (49), co świadczy o znaczącej roli pozostałych składników ekstraktu.

W licznych modelach doświadczalnych udowodniono, że kwas rozmarynowy i jego pochodne wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznej, od działania przeciwutleniającego poprzez przeciwzapalne do przeciwwirusowego i przeciwbakteryjnego oraz przeciwnowotworowego (50). W mechanizmie działania przeciwzapalnego jest wymieniane zmiatanie i blokowanie produkcji wolnych rodników i reaktywnych form tlenu (ROS) oraz hamowanie syntezy prostaglandyn i innych prozapalnych białek (m.in. PGE2, IL-6, IL-4, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , COX-2, NO). Kwas rozmarynowy wykazuje ponadto ochronny wpływ na skórę, obniżając produkcję i wydzielanie IL-6 oraz reaktywnych form tlenu (ROS), zapobiegając uszkodzającemu keratynocyty działaniu promieniowania UVB (50, 51). Działanie przeciwzapalne, związane z inhibicją uwalniania IL-1 $\beta$  i przeciwutleniające (testy DPPH, FRAP) na poziomie nieco niższym niż kwasu rozmarynowego, wykazało dla oligomerów kwasu kawowego – rabdosyny i globoidnanów A i B (35).

Aktywność przeciwnowotworowa kwasu rozmarynowego wiąże się z hamowaniem indukowanej przez TNF- $\alpha$  apoptozy, produkcji ROS i aktywacji NF- $\kappa$ B (52). Xu i wsp. (53) wykazali, że związek ten ogranicza metastazę komórek nowotworu piersi do kości.

W kontekście obecności hepatotoksycznych alkaloidów pirolizydynowych interesujące są doniesienia o działaniu hepatoprotektywnym kwasu rozmarynowego. Badania *in vitro* oraz *in vivo* wykazały blokowanie procesów włóknienia wątroby, związane przypuszczalnie z inhibicją ekspresji TGF- $\beta$ 1 (transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ 1) i CTGF (czynnika wzrostu tkanki łącznej) oraz hamowania aktywacji komórek gwiaździstych wątroby (HSC) (20).

Działanie przeciwzapalne wykazuje obecny w korzeniu żywokostu glikopeptyd, hamując uwalnianie prostaglandyn, przede wszystkim PGE2, PGI2, metabolitów lipooksygenazy (12-HETE) i kwasu arachidonowego, poprzez selektywne obniżanie ekspresji fosfolipazy A2 (27).

Obecne w surowcu śluzy tworzą warstwę ochronną na skórze oraz błonach śluzowych, zapewniając ochronę przed czynnikami zewnętrznymi, natomiast garbniki katechinowe działają ściągająco, przeciwważalnie oraz hamują mikrokrwawienia.

Badania nad działaniem leczniczym żywokostu lekarskiego są w ostatnich latach intensywnie rozwijane, wykazano m.in. aktywność przeciwzapalną, antynocycyptyczną i przeciwutleniającą wyciągów alkoholowych z korzenia. W badaniach *in vivo* prowadzonych na myszach i szczurach stwierdzono, że siła działania przeciwzapalnego wyciągu z korzenia żywokostu podawanego *per os* w modelu indukowania karageniną obrzęku łapy jest statystycznie znacząca w porównaniu z placebo i zależna od dawki. W pierwszej fazie formowania obrzęku aktywność przeciwzapalna przewyższała działanie diklofenaku (54). Sowa i wsp. (31) wykazali w modelu *in vitro* stymulujący wpływ na proliferację fibroblastów ludzkiej skóry (HSF) wyciągu wodno-etanolowego z korzenia żywokostu, wiążąc go z właściwościami przeciwutleniającymi i zdolnością redukcji wolnych rodników. Aktywację, na zbliżonym poziomie proliferacji komórek mysich fibroblastów skóry 3T3, odnotowano dla wyciągów wodnego i etanolowego z liści żywokostu, jakkolwiek silniejszą aktywność przeciwutleniającą wykazał wyciąg etanolowy o wyższej zawartości związków fenolowych (31, 55).

Badania aktywności biologicznej dziko rosnących roślin z Półwyspu Bałkańskiego wskazują na hamowanie aktywności enzymatycznej wyciągu etanolowego z liści żywokostu, w tym inhibicję  $\alpha$ -amylazy (1,86 mmol ACAE/g) i  $\alpha$ -glukozydazy (11,47 mmol ACAE/g), kilkukrotnie silniejszą niż kwiatu bzu czarnego (*Sambuci flos*). Aktywność obydwu enzymów jest związana z rozwojem cukrzycy i syndromu metabolicznego. Jednocześnie wykazano cytotoksyczność wyciągu wobec linii komórek nowotworowych Hep2c (nowotworu szyjki macicy) i RD (mięśnaka prążkowanokomórkowego), odpowiednio w stężeniach 27,43 i 11,56  $\mu$ g/ml, potwierdzając jego potencjalne działanie przeciwnowotworowe (56).

### Badania kliniczne

Skuteczność preparatów z wyciągami z żywokostów oceniono w licznych badaniach klinicznych produktów zawierających ekstrakty z części podziemnych (korzenie) i z części nadziemnych (liście, ziele) żywokostu lekarskiego (*Symphytum officinale*) oraz z części nadziemnych żywokostu rosyjskiego (*Symphytum x uplandicum*). Sformułowane cele kliniczne dotyczyły m.in. skuteczności w schorzeniach układu mięśniowo-szkieletowego: bólach mięśni, urazach stawów, w tym stawu skokowego (4 badania kliniczne), osteoartrozie

kolana (2), ostrych dolegliwościach bólowych pleców (2), łokciu tenisisty (1), zapaleniu ścięgien kończyn górnych (1) oraz stymulacji procesu gojenia ran, uszkodzeń naskórka – otarciach (2), owrzodzeniach żyłakowych nóg (2) i rumieniu spowodowanym promieniowaniem UV (1) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W przeprowadzonych badaniach pacjenci nie zgłaszali działań niepożądanych, a nieliczne obserwowane obejmowały m.in. zmiany skórne o podłożu alergicznym (4, 22, 57, 58). Jako leków/terapii referencyjnych użyto leków syntetycznych o zbliżonych wskazaniach stosowania do ocenianego zakresu skuteczności, takich jak diklofenak (59), antybiotyki (60) i indometacyna, podawanych na skórę w postaci żelu lub maści, kortykosterydy w iniekcjach domięśniowych oraz krioterapia (58).

W większości badań prowadzonych w odniesieniu do związków/terapii referencyjnych wykazano porównywalną lub wyższą skuteczność preparatów zawierających wyciągi z żywokostu lekarskiego. Jednak należy podkreślić fakt, że większość badanych produktów charakteryzowała się obniżoną zawartością alkaloidów pirolizydynowych, uzyskaną w wyniku zastosowania zmodyfikowanego procesu produkcyjnego. Natomiast w badanych wyciągach nie określono zawartości związków biologicznie czynnych odpowiedzialnych za efekty lecznicze. Badania obejmowały komercyjnie dostępne produkty z żywokostem i w większości były finansowane przez ich producentów, co mogło wskazywać na wysokie ryzyko stronniczości. Frost i wsp. (58) w krytycznym przeglądzie 26 badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania korzenia żywokostu, oszacowali dla większości z nich ryzyko stronniczości jako wysokie, z niskim jedynie w przypadku dwóch badań.

Pierwszym z nich było randomizowane (n = 120), wieloośrodkowe badanie z podwójnie ślełą próbą wobec placebo skuteczności leczenia ostrego bólu pleców z użyciem maści zawierającej 35% wyciągu z korzenia żywokostu lekarskiego *S. officinale* (1:2 etanol 60% [v/v]) w miejscowej aplikacji na skórę 3 razy dziennie w ilości 4 g każdorazowo. Zmiany nasilenia bólu w aktywnym znormalizowanym ruchu i spoczynku (ang. *active standardised movement*) oceniano w skali wzrokowo-analogowej (VAS) podczas 4 wizyt pacjentów grupy badanej w odniesieniu do grupy kontrolnej, w przeciągu 5 dni. Wykazano znaczącą skuteczność maści żywokostowej w oparciu o obserwowany spadek natężenia bólu w aktywnym ruchu, średnio o 95,2% (vs placebo 37,8%), oraz w spoczynku o 97,4% (vs placebo 39,6%) (61).

W drugim randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą w grupie dzieci w wieku 3-12 lat (n = 108)

stosowanie kremu zawierającego 10% wyciągu ze świeżych części nadziemnych żywokostu rosyjskiego (*Symphytum x uplandicum*) skracало proces gojenia średnio o 4,1 dnia w porównaniu z preparatem o niższej zawartości wyciągu (1%). Wykazano statystycznie istotną różnicę w szybkości gojenia rany. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, w tym reakcji alergicznych i podrażnień (62).

Badaniami klinicznymi objęto roślinne produkty lecznicze dostępne na europejskich rynkach, m.in. niemieckim, mianowicie Kytta-salbe i Kytta-balsam – zawierające 35% wyciągu z korzenia żywokostu lekarskiego oraz Traumaplant o zawartości 10% wyciągu z części nadziemnych żywokostu rosyjskiego. Są one klasyfikowane w grupie produktów roślinnych o tradycyjnym zastosowaniu. EMA w oparciu o przedstawione wyniki badań klinicznych nie wydała zgody na zmianę kategorii produktów tzn. na produkty o ugruntowanym zastosowaniu, stwierdzając, że brak standaryzacji i określenia zawartości związków biologicznie czynnych decydujących o działaniu przeciwzapalnym i w konsekwencji przeciwbólowym nie gwarantuje ich powtarzalnej skuteczności terapeutycznej. Podsumowując, EMA uznaje stosowanie produktów leczniczych z korzenia żywokostu lekarskiego w leczeniu objawowym urazów i stłuczeń, natomiast nie przyznaje im statusu produktów o ugruntowanym zastosowaniu w leczeniu reumatycznego zapalenia stawów, bólu mięśni i stawów, kontuzji sportowych.

## Podsumowanie

Surowce roślinne otrzymywane z żywokostu lekarskiego – korzeń i liść, zawierają szereg związków biologicznie czynnych o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym. Na tle wcześniejszych doniesień badania ostatnich lat poszerzyły dane o składzie chemicznym korzenia żywokostu, wykazując obecność lignanów z grupy pochodnych kwasu kawowego o potwierdzonych właściwościach przeciwzapalnych. Należy podkreślić fakt, że od wykrycia obecności hepatotoksycznych alkaloidów pirolizydynowych, badania żywokostów, w tym również żywokostu rosyjskiego, były przede wszystkim ukierunkowane na ustalenie zakresów bezpieczeństwa stosowania.

Na polskim rynku produktów ziołowych nie ma preparatów zawierających wyciągi z korzenia żywokostu lekarskiego przeznaczonych do stosowania zewnętrznego o statusie produktów leczniczych. Natomiast surowce pozyskiwane z *S. officinale* (korzeń i liść) są dostępne jako pojedyncze zioła w sklepach zielarskich oraz są składnikami produktów o charakterze kosmetyków. Ponadto, w sklepach zielarskich dużą popularnością cieszą się oleje żywokostowe o nieoznaczonej zawartości alkaloidów pirolizydynowych. Bezpieczne stosowanie produktów z żywokostu lekarskiego, w warunkach krajowych, powinno uwzględniać informacje o sposobie stosowania i jego czasie, a więc tylko stosowania zewnętrznego, ograniczonego jednorazowo do 10 dni.

## Piśmiennictwo

- Adams M, Berset C, Kessler M i wsp. Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders – a survey of European herbals from the 16<sup>th</sup> and 17<sup>th</sup> century. *J Ethnopharmacol* 2009; 121(3):343-59.
- Ożarowski A. Ziołolecznictwo. Poradnik dla lekarzy. Wyd. II. PZWL, Warszawa 1980.
- Frost R, O'Meara S, MacPherson H. The external use of comfrey: A practitioner survey. *Complement Ther Clin Pract* 2014; 20(4):347-55.
- European Medicine Agency. Assessment report on *Symphytum officinale* L., radix. Committee on Herbal Medicine Products (HMPC). (online) 2015. Dostępny w internecie: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-symphytum-officinale-l-radix\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-symphytum-officinale-l-radix_en.pdf) (data dostęp: 4.01.2021).
- Rode D. Comfrey toxicity revisited. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(11):497-9.
- Jedlinszki N, Balazs B, Csanyi E i wsp. Penetration of lycopsamine from a comfrey ointment through human epidermis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 83:1-4.
- FDA. FDA Advises Dietary Supplement Manufacturers to Remove Comfrey Products From the Market. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements. (online) 2001. Dostępny w internecie: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111070437/http://www.fda.gov/Food/RecallsOutbreaksEmergencies/SafetyAlertsAdvisories/ucm111219.html> (data dostęp: 4.01.2021).
- Andres R, Bourquin D, Brenneisen R i wsp. The anti-phlogistic efficacy of dermatics containing pyrrolizidine alkaloid-free extracts of *Symphytum officinale*. *Planta Med* 1990; 56(06):664.
- Stickel F, Seitz HK. The efficacy and safety of comfrey. *Public Health Nutr* 2000; 3(4A):501-8.
- Mei N, Guo L, Fu PP i wsp. Metabolism, genotoxicity, and carcinogenicity of comfrey. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2010; 13(7-8):509-26.
- Mei N, Guo L, Fu PP i wsp. Mutagenicity of comfrey (*Symphytum officinale*) in rat liver. *Br J Cancer* 2005; 92(5):873-5.
- Brown AW, Stegelmeier BL, Colegate SM i wsp. The comparative toxicity of a reduced, crude comfrey (*Symphytum officinale*) alkaloid extract and the pure, comfrey – derived pyrrolizidine alkaloids, lycopsamine and intermedine in chicks (*Gallus gallus domesticus*). *J Appl Toxicol* 2016; 36(5):716-25.
- Cheeke PR. Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. *J Anim Sci* 1988; 66(9):2343-50.

14. Zuckerman M, Steenkamp V, Stewart MJ. Hepatic veno-occlusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an *in vitro* technique. *J Clin Pathol* 2002; 55(9):676-9.
15. Ridker P, McDermott W. Comfrey herb tea and hepatic veno-occlusive disease. *Lancet* 1989; 333(8639):657-8.
16. Weston C, Cooper B, Davies J i wsp. Veno-occlusive disease of the liver secondary to ingestion of comfrey. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6591):183.
17. Avila C, Breakspear I, Hawrelak J i wsp. A systematic review and quality assessment of case reports of adverse events for borage (*Borago officinalis*), coltsfoot (*Tussilago farfara*) and comfrey (*Symphytum officinale*). *Fitoter* 2020; 142.
18. Ridker PM, Ohkuma S, McDermott WV i wsp. Hepatic veno-occlusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary-supplements. *Gastroenterology* 1985; 88(4):1050-4.
19. Brauchli J, Lüthy J, Zweifel U i wsp. Pyrrolizidine alkaloids from *Symphytum officinale* L. and their percutaneous absorption in rats. *Experientia* 1982; 38(9):1085-7.
20. Li GS, Jiang WL, Tian JW i wsp. *In vitro* and *in vivo* antifibrotic effects of rosmarinic acid on experimental liver fibrosis. *Phytomed* 2010; 17(3-4):282-8.
21. Kimel K, Zienkiewicz M, Spzarak-Stefanowska B i wsp. TLC-densitometric analysis of allantoin in *Symphytum officinale* L. roots. *Acta Pharm* 2020; 70(1):101-10.
22. Staiger C. Comfrey: a clinical overview. *Phytother Res* 2012; 26(10):1441-8.
23. Foster S. Tyler's honest herbal: a sensible guide to the use of herbs and related remedies. Routledge 2012.
24. de Sousa MP, Matos MEO, de Abreu Matos FJ. Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras. Laboratório de produtos naturais 1991.
25. Teixeira JPF, Duarte F. Avaliação do teor de ureídeos em plantas de confrei. *Bragantia* 1985; 44(1):487-92.
26. Mazzafera P, Goncalves KV, Shimizu MM. Control of allantoin accumulation in comfrey. *Nat Prod Commun* 2008; 3(9):1411-22.
27. Hiermann A, Writzel M. Antiphlogistic glycopeptide from the roots of *Symphytum officinale*. *Pharm Pharmacol Lett* 1998; 8(4):154-7.
28. Grabias B, Swiatek L. Phenolic acids in *Symphytum officinale* L. *Pharm Pharmacol Lett* 1998; 8(2):81-3.
29. Tahirovic I, Rimpapa Z, Cavar S i wsp. Content of some phenolic acids and rutin in the leaves and roots of *Symphytum officinale* L. *Planta Med* 2010; 76(12):1265.
30. Savic VL, Savic SR, Nikolic VD i wsp. The identification and quantification of bioactive compounds from the aqueous extract of comfrey root by UHPLC-DAD-HESI-MS method and its microbial activity. *Hem Ind* 2015; 69(1):1-8.
31. Sowa I, Paduch R, Strzemeski M i wsp. Proliferative and antioxidant activity of *Symphytum officinale* root extract. *Nat Prod Res* 2018; 32(5):605-9.
32. Trifan A, Wolfram E, Esslinger N i wsp. Globoidnan A, radosiin and globoidnan B as new phenolic markers in European-sourced comfrey (*Symphytum officinale* L.) root samples. *Phytochemical Anal* 2020 (online ahead of print).
33. Trifan A, Opitz SE, Josuran R i wsp. Is comfrey root more than toxic pyrrolizidine alkaloids? Salvanolic acids among antioxidant polyphenols in comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots. *Food Chem Toxicol* 2017; 112:178-87.
34. Nastic N, Borrás-Linares I, Lozano-Sanchez J i wsp. Comparative assessment of phytochemical profiles of comfrey (*Symphytum officinale* L.) root extracts obtained by different extraction techniques. *Molecules* 2020; 25(4):837.
35. Trifan A, Skalicka-Wozniak K, Granica S i wsp. *Symphytum officinale* L: Liquid-liquid chromatography isolation of caffeic acid oligomers and evaluation of their influence on pro-inflammatory cytokine release in LPS-stimulated neutrophils. *J. Ethnopharmacol* 2020; 262(15) (online ahead of print).
36. Paun G, Neagu E, Litescu SC i wsp. Application of membrane processes for the concentration of *Symphytum officinale* and *Geranium robertianum* extracts to obtain compounds with high anti-oxidative activity. *J Serb Chem* 2012; 77(9):1191-203.
37. Duan MY, Shang HM, Chen SL i wsp. Physicochemical properties and activities of comfrey polysaccharides extracted by different techniques. *Int J Biol Macromol* 2018; 115:876-82.
38. Gill S, Krauze M, Janeczko Z. Polisacharydy w *Symphytum officinale* L. *Herba Pol* 1988; 34(3):109-14.
39. Waller GR, Yamasaki K. Saponins used in traditional and modern medicine. Spring Sci Business Media 2013.
40. Ahmad VU, Noorwala M, Mohammad FV i wsp. Symphytoxi-A, a triterpenoid saponin from the roots of *Symphytum officinale*. *Phytochem* 1993; 32(4):1003-6.
41. D'Urso G, Masullo M, Seigner J i wsp. LC-ESI-FT-MS(n) metabolite profiling of *Symphytum officinale* L. roots leads to isolation of Comfrey A, an unusual Arylnaphthalene lignan. *Int J Mol Sci* 2020; 21(13):4671.
42. Liu F, Wan SY, Jiang ZJ i wsp. Determination of pyrrolizidine alkaloids in comfrey by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *Talanta* 2009; 80(2):916-23.
43. Betz JM, Eppley RM, Taylor WC i wsp. Determination of pyrrolizidine alkaloids in commercial comfrey products (*Symphytum* Sp). *J Pharm Sci* 1994; 83(5):649-53.
44. Roeder E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* 1995; 50(2):83-98.
45. Nossa González DL, Pérez T, Verónica Y i wsp. Determination of polyphenols and antioxidant activity of polar extracts of comfrey (*Symphytum officinale* L). *Rev Cubana Plant Med* 2016; 21(2):125-32.
46. Al-Nimer MSM, Wahbee Z. Ultraviolet light assisted extraction of flavonoids and allantoin from aqueous and alcoholic extracts of *Symphytum officinale*. *J Intercult Ethnopharmacol* 2017; 6(3):280-3.
47. Yunusova SG, Lyashenko SS, Fedorov NI i wsp. Lipids and lipophilic constituents of comfrey (*Symphytum Officinale* L.) Seeds. *Pharm Chem J* 2017; 50(11):728-31.
48. Araújo LU, Grabe-Guimarães A, Mosqueira VCF i wsp. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cir Bras* 2010; 25(5):460-1.
49. Andres R, Brenneisen R, Clerc J. Relating antiphlogistic efficacy of dermatics containing extracts of *Symphytum officinale* to chemical profiles. *Planta Med* 1989; 55(7):643-4.
50. Bulgakov VP, Inyushkina YV, Fedoreyev SA. Rosmarinic acid and its derivatives: biotechnology and applications. *Crit Rev Biotechnol* 2012; 32(3):203-17.
51. Kim GD, Park YS, Jin YH i wsp. Production and applications of rosmarinic acid and structurally related compounds. *Appl Microbiol Biotechnol* 2015; 99(5):2083-92.
52. Moon DO, Kim MO, Lee JD i wsp. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappa B activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. *Cancer Lett* 2010; 288(2):183-91.
53. Xu YC, Jiang ZJ, Ji GA i wsp. Inhibition of bone metastasis from breast carcinoma by rosmarinic acid. *Planta Med* 2010; 76(10):956-62.
54. Vostinaru O, Conea S, Mogosan C i wsp. Anti-inflammatory and antinociceptive effect of *Symphytum officinale* root. *Rom Biotechnol Lett* 2018; 23(6):14160-7.



55. Alkan FU, Anlas C, Ustuner O i wsp. Antioxidant and proliferative effects of aqueous and ethanolic extracts of *Symphytum officinale* on 3T3 Swiss albino mouse fibroblast cell line. *Asian J Plant Sci Res* 2014; 4(4):62-8.
56. Vujanovic M, Zengin G, Durovic S i wsp. Biological activity of extracts of traditional wild medicinal plants from the Balkan Peninsula. *S Afr J Bot* 2019; 120:213-8.
57. Staiger C. Comfrey root: from tradition to modern clinical trials. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163(3-4):58-64.
58. Frost R, MacPherson H, O'Meara S. A critical scoping review of external uses of comfrey (*Symphytum* spp.). *Complement Ther Med* 2013; 21(6):724-45.
59. Predel HG, Giannetti B, Koll R i wsp. Efficacy of a Comfrey root extract ointment in comparison to a Diclofenac gel in the treatment of ankle distortions: Results of an observer-blind, randomized, multicenter study. *Phytomed* 2005; 12(10):707-14.
60. Jankovic A, Paravina M, Spalevic L i wsp. Plantoderm's® and Fitoven's® influence on microbiological flora of venous ulcers. *Arh Farm (Belgr)* 2003; 53:455-65.
61. Giannetti BM, Staiger C, Bulitta M i wsp. Efficacy and safety of comfrey root extract ointment in the treatment of acute upper or lower back pain: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, multicentre trial. *Br J Sports Med* 2010; 44(9):637-41.
62. Barna M, Kucera A, Hladikova M i wsp. Randomized double-blind study: Wound-healing effects of a *Symphytum herb* extract cream (*Symphytum* × *uplandicum* Nyman) in children. *Arzneimittelforschung* 2012; 62(6):285-9.

**Konflikt interesów**

**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów  
None

otrzymano/received: 19.01.2021

zaakceptowano/accepted: 22.02.2021

Adres/address:

\*prof. dr hab. n. farm. Mirosława Krauze-Baranowska  
Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych  
Wydział Farmaceutyczny  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk  
tel.: +48 (58) 349-19-60  
e-mail: mkrauze-baranowska@gumed.edu.pl