

## Nowości bibliograficzne

### ***Withania somnifera* – Witania ospała**

*Withania somnifera* – witania ospała z rodziny *Solanaceae*, ashwagandha, żeń-szeń indyjski, zimowa wiśnia, ajaganda – jest stosowana od ponad 2500 lat w medycynie ajurwedyjskiej. W Indiach występuje na stanowiskach naturalnych i jest tam również uprawiana. W lecznictwie wykorzystywano różne części rośliny, ale najczęściej suszone korzenie. Ekstrakty z korzeni zawierają laktony sterydowe (witaferyna A, witanolidy) i około 0,2% alkaloidów, a tym samym wykazują podobieństwo do aktywnych składników korzenia żeń-szenia. Tradycyjny indyjski system medycyny klasyfikuje *W. somnifera* do grupy rasayana, czyli roślin promujących zdrowie i długowieczność poprzez opóźnianie procesu starzenia, wzmocnienie obrony immunologicznej, rewitalizację organizmu w stanach osłabienia, zwiększenie zdolności organizmu do przeciwdziałania niekorzystnym wpływom środowiska; wykazuje także poprawę samopoczucia i wywiera korzystny wpływ w różnych chorobach neurologicznych, jak choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, dyskiinezy ustno-twarzowe, zaburzenia pamięci i stres. *W. somnifera* jest silnym przeciwutleniaczem, ma właściwości wymiatania wolnych rodników w różnych stanach chorobowych.

W Polsce wzrasta zainteresowanie ekstraktem z korzeni ashwagandhy, a suplementy diety je zawierające są często przedmiotem reklam, głównie jako środka uspokajającego i przeciwstresowego.

Warto więc przyjrzeć się danym piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *Withania somnifera* w lecznictwie, głównie jako środka w zaburzeniach neuropsychiatrycznych.

### **Rola *Withania somnifera* w stresie i związanych ze stresem zaburzeniach neuropsychiatrycznych**

Speers A.B., Cabey K.A., Soumyanath A., Wright K.M. *Effects of Withania somnifera (Ashwagandha) on Stress and the Stress-Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. Curr Neuropharmacol 2021, 19(9): 1468-95.*

Neurofarmakologiczne działanie korzeni i liści *Withania somnifera* (WS) badano w modelach przedklinicznych i klinicznych, a ostatnie przeglądy przedstawiły dowody na skuteczność WS w zaburzeniach neurodegeneracyjnych, w tym w chorobie Alzheimera, Huntingtona i Parkinsona. Jednak jednym z najczęstszych zastosowań produktów z ashwagandhą jest łagodzenie stresu, który może powodować zmiany funkcjonalne i strukturalne w mózgu i być przyczyną rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym lęku, depresji i bezsenności. Do mechanizmów przyczyniających się do powstawania zaburzeń stresu należy zaliczyć nadczynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA) oraz rozregulowanie układu odpornościowego. Biorąc pod uwagę związek między stresem a zaburzeniami neuropsychiatrycznymi, prawdopodobnie działanie antystresowe WS odgrywa kluczową rolę w jego potencjalnych korzyściach zdrowotnych w przypadku depresji, lęku i bezsenności.

Liczne badania nad WS dotyczyły jego wpływu na stres i najczęstsze zaburzenia neuropsychiatryczne związane ze stresem: lęk, depresja i bezsenność.

Sześć badań (liczba uczestników od 52 do 130) oceniało zastosowanie WS jako czynnika przeciwstresowego u dorosłych (18-75 lat), w tym osób zdrowych, zestresowanych, z nadwagą lub otyłością, doświadczających przewlekłego stresu w pracy, z diagnozą lęku oraz z rozpoznaniem schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych.

W każdym badaniu WS podawano w formie kapsułek dostępnych w handlu. W trzech badaniach oceniano działanie KSM-66 Ashwagandha® (wodny ekstrakt z korzenia WS), Sensoril® (wodny ekstrakt z liści i korzenia WS, standaryzowany na ≥ 10% glikozydów witanolidowych) i jego wersję Essentra®, stworzoną na rynek żywności i napojów oraz Shoden® (wodnoalkoholowy (70:30) ekstrakt z korzeni i liści WS, standaryzowany na 35% glikozydów witanolidowych). Dzienna dawka ekstraktu WS wahała się od 240 do 1000 mg, a w dwóch badaniach w grupie interwencyjnej stosowano więcej niż jedną dawkę. Okres

leczenia był zmienny: trzy badania trwały 8,5 tygodnia, dwa 8 tygodni i jedno 12 tygodni.

Stres oceniano za pomocą poziomu kortyzolu w surowicy (5 z 6 badań) i trzech kwestionariuszy: Skali Depresji Lęku i Stresu (Depression Anxiety and Stress Scale – DASS) w 2 badaniach, Skali Postrzeganego Stresu (Perceived Stress Scale – PSS) w 4 badaniach oraz Kwestionariusza Ogólnego Zdrowia-28 (General Health Questionnaire-28 – GHQ-28) w 1 badaniu. DASS to kwestionariusz opisowy, mierzący objawy depresji, lęku i stresu, dostępny w wersjach 42 i 21 pozycji. GHQ-28 to dwupunktowy kwestionariusz z czterema podziorami odpowiadającymi różnym kategoriom stresu (somaticzny, lęk i bezsenność, dysfunkcja społeczna i ciężka depresja).

Suplementacja WS poprawiła markery stresu i objawy w większości badań na ludziach, o czym świadczą statystycznie istotne spadki wyników PSS, DASS i GHQ-28, a także obniżony poziom kortyzolu w surowicy w porównaniu z placebo.

Nie zaobserwowano żadnych behawioralnych oznak toksyczności ani poważnych zmian patologicznych przy dawkach wyciągu wodno-alkoholowego z korzeni WS do 2000 mg/kg (toksyczność ostra) ani oznak podostrej toksyczności u szczurów Wistar (samice), którym podawano 500, 1000 lub 2000 mg/kg ekstraktu dziennie przez 28 dni. U ciężarnych szczurów lub płodów nie zaobserwowano oznak toksyczności (dawki ekstraktu i czas trwania eksperymentu jw.), poważnych zmian patologicznych ani śmiertelności.

Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynikających z interakcji z niektórymi grupami leków, o czym świadczą addytywne efekty obserwowane w badaniach na gryzoniach między WS a imipraminą.

### **Suplementacja ekstraktem z ashwagandhy w nieregenerującym śnie NRS**

*Deshpande A., Irani N., Balakrishnan R. Study protocol and rationale for a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of Ashwagandha (Withania somnifera) extract on nonrestorative sleep. Medicine (Baltimore) 2018, 97(26), e11299.*

Nieregenerujący sen (NRS) dotyka 10% ludzi na całym świecie, prowadząc do niskiej jakości snu, a także zmęczenia fizycznego i poznawczego. Jest to pierwsze badanie na ludziach, w którym wyciąg z ashwagandhy (*Withania somnifera*) oceniono pod kątem poprawy ogólnej jakości snu u osób z NRS.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 150 zdrowym osobom,

które uzyskały wysokie wyniki w nieregenerujących pomiarach snu, podawano 120 mg standaryzowanego ekstraktu z ashwagandhy (Shoden®) raz dziennie przez 6 tygodni. Badani byli oceniani przy użyciu tygodniowej wersji Kwestionariusza Jakości Snu oraz skali Jakości Życia Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization Quality of Life – WHOQOL). Do pomiaru opóźnienia początku snu, wydajności snu, całkowitego czasu snu i wybudzenia po zasypianiu wykorzystano metodę pomiaru długości snu i zapisu jego faz (aktygrafia). Bezpieczeństwo stosowania określono na podstawie badań parametrów życiowych, hematologii, biochemii i badania moczu.

Badanie ukończyło 144 pacjentów, bez rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych. W grupie leczonej stwierdzono 72% poprawę samodzielnie zgłaszanej jakości snu w porównaniu z 29% w grupie placebo. Po 6 tygodniach w grupie leczonej wykazano znaczną poprawę wydajności snu (SE), całkowitego czasu snu i opóźnienia początku snu oraz budzenia się po zasypianiu (WASO) w porównaniu z placebo. W grupie ashwagandhy wykazano znaczną poprawę jakości życia (QOL) w domenach fizycznych, psychologicznych i środowiskowych.

Suplementacja standaryzowanym ekstraktem z ashwagandhy przez 6 tygodni poprawiła ogólną jakość snu, znacząco poprawiając stan NRS u osób zdrowych. W badaniu nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

### ***Withania somnifera* w lęku i stanach stresowych**

*Pratte M.A., Nanavati K.B., Young V., Morley C.P. An alternative treatment for anxiety: A systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (Withania somnifera). J Altern Complement Med 2014, 20, 901-8.*

Spośród 62 prac 5 badań na ludziach spełniło kryteria włączenia (randomizowane, kontrolowane badania z udziałem ludzi z grupą leczoną, otrzymującą ekstrakt z *Withania somnifera* (WS) jako lek na lęk lub stres). W 3 badaniach porównano kilka poziomów dawkowania ekstraktu WS z placebo przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS), przy czym dwa wykazały znaczącą korzyść WS w porównaniu z placebo, a trzecie – korzystne efekty, które zbliżyły się, ale nie osiągnęły istotności ( $p = 0,05$ ). W czwartym badaniu porównywano opiekę naturopatyczną z WS i psychoterapią, stosując testy na depresję – skalę depresji Becka (Beck Depression Inventor – BAI). Wyniki BAI spadły o 56,5% w grupie WS i o 30,5% w przypadku psychoterapii ( $p < 0,0001$ ).

W piątym badaniu mierzono zmiany w wynikach skali postrzeganego stresu (Perceived Stress Scale – PSS) w grupie WS w porównaniu z placebo; wystąpiło 44,0% zmniejszenie wyników PSS w grupie WS i 5,5% zmniejszenie w grupie placebo. Wszystkie badania wykazały niejasne lub wysokie ryzyko błędu systematycznego, a niejednorodny projekt i raportowanie uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy.

We wszystkich 5 badaniach stwierdzono, że stosowanie WS spowodowało większą poprawę wyników (znaczącą w większości przypadków) niż placebo w stosowanych skalach lęku lub stresu.

### ***Withania somnifera* w zaburzeniach neurobehawioralnych**

Durg S., Dhadde S.B., Vandal R. i wsp. *Withania somnifera* (Ashwagandha) in neurobehavioural disorders induced by brain oxidative stress in rodents: A systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharmacol* 2015, 67, 879-99.

*Withania somnifera* jest stosowana od kilku tysięcy lat w ajurwedzie w leczeniu różnych zaburzeń neurologicznych. Nie ma jednak zbyt wielu danych naukowych na temat jego ochronnej roli w patologii neuronalnej, szczególnie przeciwko stresowi oksydacyjnemu mózgu. Autorzy pracy podjęli próbę systematycznego przeglądu danych literaturowych i metaanalizy *W. somnifera* w zakresie zaburzeń neurobehawioralnych, wywołanych stresem oksydacyjnym mózgu u gryzoni.

Przeprowadzono przegląd systematyczny parametrów neurobehawioralnych, natomiast metaanalizę wpływu *W. somnifera* przeprowadzono, uwzględniając markery stresu oksydacyjnego: dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, peroksydazę glutationową, glutation, peroksydację lipidów, azotyny, karbonylowane białka, acetylocholinoesterazę (ang. *acetylcholine esterase* – AchE), acetylocholinotranswertazę (ang. *choline acetyltransferase* – ChAT) i acetylocholinę (ang.

*acetylcholine* – Ach) w mózgu gryzoni. Dane analizowano przy użyciu oprogramowania Review Manager.

Na podstawie kryteriów włączenia i wykluczenia wybrano 28 badań. *W. somnifera* znacząco hamowała nieprawidłowości neurologiczne spowodowane stresem oksydacyjnym w mózgu gryzoni, wywołanym różnymi bodźcami fizycznymi i chemicznymi. Ashwagandha również znacząco przywróciła zmienione markery stresu oksydacyjnego i innych czynników stresowych w różnych częściach mózgu gryzoni.

Przegląd dostarcza dowodów naukowych na tradycyjne twierdzenie o stosowaniu *W. somnifera* w różnych dolegliwościach neurologicznych. Jednak wymagane są badania kliniczne w celu ustalenia skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa u ludzi.

### **Witaferyna A, aktywny składnik *Withania somnifera* kandydatem na lek w chorobie Alzheimer**

Das R., Rauf A., Akhter S. i wsp. Role of Withaferin A and Its Derivatives in the Management of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Perspectives. *Molecules* 2021, 26(12), 3696.

Dane zebrane w przeglądzie piśmiennictwa wskazują, że witaferyna A (WA), aktywny składnik korzeni *Withania somnifera*, jest obiecującym związkiem neuroprotektynowym, który może być pomocny w leczeniu choroby Alzheimer (AD) poprzez różne mechanizmy działania na poziomie komórkowym i molekularnym. Wywiera ona wpływ na białka (wpływ na akumulację amyloidu beta, hiperfosforylację białka tau), enzymy oraz markery oksydacyjne i zapalne AD.

Chociaż jest wiele badań *in vitro* i *in vivo* związanych ze zdolnością WA jako silnego środka terapeutycznego do łagodzenia AD, brakuje badań klinicznych.

Nanoformulacje liposomalne WA mogą przechodzić przez barierę krew-mózg (ang. *blood-brain barrier* – BBB) i mogą być silnym kandydatem terapeutycznym w leczeniu AD i pokrewnych chorób.

*Wybór i opracowanie  
prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska*