

# Analiza właściwości przeciwplateletowych wystandaryzowanego ekstraktu z pomidorów

## The analysis of antiplatelets activity of standardised tomato extract

Paweł Balsam, Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD) są główną przyczyną zgonów. Nieprawidłowy styl życia, zła dieta i brak aktywności fizycznej prowadzą do wzrostu ryzyka zawału serca i udaru mózgu. Rozwój CVD zależy od interakcji zmian miażdżycowych i tworzenia się skrzepin z udziałem płytek krwi. W zmienionych miażdżycowo naczyniach płytki krwi mogą przylegać do komórek śródbłonna i wpływać na gromadzenie się leukocytów, co indukuje lokalny odczyn zapalny. Ze względu na taką patofizjologię, wtórnych do procesu miażdżycowego, incydentów naczyniowych przewlekłe hamowanie aktywności płytek (obecnie głównie za pomocą kwasu acetylosalicylowego) stanowi podstawę postępowania zarówno w prewencji wtórnej, czyli u osób już po incydentach klinicznych, jak i w prewencji pierwotnej — u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich zdarzeń w przyszłości.

Z punktu widzenia specjalistów od zdrowia publicznego nakłady na służbę zdrowia powinny być skierowane na prewencję pierwotną, głównie na ograniczenie czynników ryzyka CVD, w tym odpowiednią dietę. Właściwości przeciwplateletowe lub przeciwkrzepliwie owoców i warzyw są słabo zbadane, chociaż efekt przeciwplateletowy obserwowano już w składnikach następujących owoców: czarnych winogron, ananasa, truskawek, melona i kiwi oraz warzyw: czosnku, szalotki, pomidorów. Natomiast efekt fibrynolityczny obserwowano w przypadku składników kiwi i ananasów.

Znaczna część badań dotyczyła zdrowotnych działań pomidorów i ich pochodnych. Pomidory zawierają bioaktywne składniki w postaci karotenoidów, takich jak likopen, oraz fenoli i nukleotydów. Elementy fenolowe pomidorów to flawanony i flawonole. Poza tym są źródłem witaminy E, witaminy C, kwasu foliowego i potasu. Zawarty w pomidorach likopen i inne karotenoidy sprawiają, że są one źródłem przeciwutleniaczy. W badaniach dotyczących wpływu wystandaryzowanego ekstraktu z pomidorów na płytki krwi wykazano, że działa on przeciwagregacyjne. W 2009 roku Europejska Agencja do Spraw Bezpieczeństwa Żywności i Żywnienia (EFSA) zatwierdziła wystandaryzowany rozpuszczalny w wodzie ekstrakt z pomidorów jako środek dietetyczny, który utrzymuje prawidłową agregację trombocytów. Zgodnie z powyższą rejestracją populacją docelową są dorośli w wieku 35–70 lat.

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 1–6*

**Słowa kluczowe:** płytki krwi, choroba niedokrwienna serca, ekstrakt z pomidorów

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Paweł Balsam  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa  
e-mail: pawel@balsam.com.pl

**ABSTRACT**

**Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death. Improper lifestyle, poor diet and lack of physical activity lead to increased risk of myocardial infarction and stroke. The mechanisms of CVD depend on interaction of atherosclerosis and thrombus formation with the participation of platelets. In the atherosclerotic vessels, platelets may adhere to endothelial cells and affect the accumulation of leukocytes, which induces a local inflammatory reaction. Due to the pathophysiology of vascular events secondary to atherosclerosis, chronic inhibition of platelet activity (mainly using acetylsalicylic acid) is the basis of the both secondary prevention after coronary artery incidents and a primary prevention in high cardio-vascular risk patients.**

**From the point of view of public health specialists, expenditures on health care should be directed on primary prevention, mainly on the reduction of risk factors of cardiovascular diseases including: proper diet or physical activity. Antiplatelet or anticoagulant properties of fruits and vegetables are poorly investigated, although the antiplatelet effect was observed already in the components of the following fruits: black grapes, pineapple, strawberries, melon and kiwi fruit and vegetables: garlic, shallots, tomatoes. In contrast, the fibrinolytic effect was observed in the case of ingredients of kiwi and pineapple.**

**Tomatoes contain bioactive components like: carotenoids (lycopene), phenols and nucleotides. Phenolic components of tomatoes are: flavanones and flavonols. Tomatoes are also a source of vitamin E, vitamin C, folic acid and potassium. Included in the tomato lycopene and other carotenoids make them a source of antioxidants.**

**Studies on the effect of a standardized extract of tomato on platelets activity have shown that it works antiaggregatory. In 2009 European Food Safety Authority (EFSA) has approved standardized water-soluble extract of tomato as a diet ingredient that maintains normal platelet aggregation. According to the registration the target population are adults aged 35–70 years.**

*Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (1), 1–6*

**Key words: platelets, coronary artery disease, tomato extract**

**WPROWADZENIE**

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*), tj. zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, stanowią około 30% przyczyn wszystkich zgonów [1]. Dodatkowo, w związku ze starzeniem się populacji, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych będzie się zwiększała [2]. Powszechny obecnie niekorzystny styl życia populacji wpływa na rozwój czynników ryzyka wystąpienia CVD, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu i hipercholesterolemia [3, 4]. Rozwój CVD zależy od interakcji zmian miażdżycowych i tworzenia się skrzepin z udziałem płytek krwi [5]. W zmienionych miażdżycowo naczyniach płytki krwi mogą przylegać do komórek śródbłonna i wpływać na gromadzenie się leukocytów, co indukuje lokalny odczyn zapalny [6]. Płytki krwi wzmagają odpowiedź zapalną na każdym etapie procesu aterogenezy poprzez ekspresję

błonowych cząsteczek — adhezji międzykomórkowej 2 (ICAM-2, *intercellular adhesion molecule 2*), P-selektyny i CD40L [7]. Gdy dochodzi do uszkodzenia blaszki miażdżycowej, płytki krwi przylegają do miejsca uszkodzenia, uwalniają swoją zawartość i dochodzi do ich agregacji [8]. Aktywacja płytek krwi jest procesem dynamicznym, który może doprowadzić do przejściowego lub całkowitego i stałego zahamowania przepływu krwi, a w rezultacie do niedokrwienia i dysfunkcji danego narządu. Ze względu na taką patofizjologię, wtórnych do procesu miażdżycowego, incydentów naczyniowych przewlekłe hamowanie aktywności płytek (obecnie głównie za pomocą kwasu acetylosalicylowego) stanowi podstawę postępowania zarówno w prewencji wtórnej, czyli u osób już po incydentach klinicznych, jak i w prewencji pierwotnej — u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka takich zdarzeń w przyszłości.

Z punktu widzenia specjalistów od zdrowia publicznego nakłady na służbę zdrowia powinny być skierowane

na prewencję pierwotną, głównie na ograniczenie czynników ryzyka CVD. W tym kontekście regularne spożywanie owoców, warzyw i ich bioaktywnych składników czy też żywienie zgodne z dietą śródziemnomorską może się wiązać z korzyściami zdrowotnymi. Dane epidemiologiczne wskazują, że dieta bogata w owoce i warzywa wpływa na poprawę zdrowia i obniża ryzyko związane z CVD [9]. Jednocześnie podejmuje się są kroki służące poszukiwaniu produktów spożywczych, ich przetworów i ekstraktów poprawiających zdrowie populacji.

Dieta bogata w tłuszcze może prowadzić do wzrostu osoczowych stężeń fibrynogenu i cholesterolu oraz spadku aktywności fibrynolitycznej [10]. Takie zmiany mogą skutkować wzrostem krzepliwości. Działanie przeciwutleniające substancji zawartych w warzywach i owocach jest znane [11]. Właściwości przeciwpłytkowe lub przeciwkrzepliwie są znacznie słabiej zbadane, chociaż efekt przeciwpłytkowy obserwowano już w składnikach następujących owoców: czarnych winogron, ananasa, truskawek, melona i kiwi oraz warzyw: czosnku, szalotki, pomidorów [10]. Natomiast efekt fibrynolityczny obserwowano w przypadku składników kiwi i ananasów [10].

Znaczna część badań dotyczyła zdrowotnych działań pomidorów i ich pochodnych. Pomidory zawierają bioaktywne składniki w postaci karotenoidów, takich jak likopen, oraz fenoli i nukleotydów [12]. Elementy fenolowe pomidorów to flawanony (glikozylowane pochodne naryngeniny) i flawonole (kwercetyna, rutyna i kempferol). Poza tym są źródłem witaminy E, witaminy C, kwasu foliowego i potasu. Zawarty w pomidorach likopen i inne karotenoidy sprawiają, że są one źródłem przeciwutleniających [13, 14].

### WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWAAGREGACYJNE WYSTANDARYZOWANEGO EKSTRAKTU Z POMIDORÓW

W 2001 roku Dutta-Roy i wsp. [15] opublikowali wyniki badań *in vitro*, w których oceniano aktywność przeciwpłytkową standaryzowanego ekstraktu z pomidorów, czyli standaryzowanej kompozycji polifenoli, nukleotydów oraz izoflawonoidów, dostępnej obecnie jako opatentowana naturalna aktywna substancja. Autorzy dowiedli, że standaryzowany ekstrakt cechował się większą aktywnością przeciwpłytkową niż grejpfruty, melony czy truskawki. Frakcje standaryzowanego ekstraktu z pomidorów hamowały aktywację płytek krwi indukowaną za pomocą adenylozodifosforanu (ADP, *adenosine diphosphate*), trombiny oraz kolagenu o około 70%, nie wpływając na aktywację płytek zależną od kwasu arachidonowego.

Z ekstraktu, za pomocą filtracji żelowej i płynnej chromatografii wysokiej jakości (HPLC, *high performance liquid chromatography*), wydzielono trzy frakcje. Oceniono, że jedna z frakcji (F2) zawiera adenozyne i cytydyne. Zastosowanie deaminazy adenozykowej spowodowało utratę aktywności przeciwpłytkowej frakcji F2 bez zmian lub z nieznacznym zmniejszeniem aktywności pozostałych dwóch, co mogło też wskazywać, że w ekstrakcie są inne substancje przeciwpłytkowe poza adenozyne.

W kolejnym badaniu postanowiono ocenić przeciwpłytkowy wpływ poszczególnych frakcji ekstraktu na czynność płytek *in vitro* oraz całego standaryzowanego ekstraktu *ex vivo* [16]. Autorzy oddzielili aktywne składniki ekstraktu (tAF, *tomato active fractions*) od pozostałej części miąższu. Wyniki analiz aktywnej części wykazały możliwość wydzielenia trzech subfrakcji: AF1, AF2 i AF3. Subfrakcja AF1 ma się cechować znaczną siłą hamowania agregacji płytek krwi zależnej od ADP i kolagenu. Jednak, ze względu na dużą zawartość nukleozydów i ich pochodnych (adenozyne, cytydyna, inozyna, guanozyna), ma krótki okres półtrwania w przewodzie pokarmowym i krwi, co może ograniczać fizjologiczną efektywność. Frakcje AF2 i AF3 mają przejawiać szersze spektrum aktywności przeciwpłytkowej. Frakcja AF2 ma hamować aktywację płytek krwi zależną od trombiny, a w mniejszym stopniu zależną od ADP lub kolagenu. W skład frakcji AF3 wchodzi składniki fenolowe: proste kwasy fenolowe, pochodne glikozydowe. Dodatkowo stwierdzono obecność flawonoidów, w tym kwercetyny, kempferolu i luteoliny.

W celu oceny aktywności przeciwpłytkowej *ex vivo* badacze objęli oceną 27 pacjentów w wieku 40–65 lat bez CVD w przeszłości oraz zaburzeń hematologicznych. Badanych wybrano na podstawie oceny aktywności płytek krwi aktywowanych za pomocą ADP. Pacjentów z niską liczbą i czynnością płytek krwi nie włączono do tego badania. Chorych, którzy codziennie przyjmowali suplementy diety, poproszono o odstąpienie tych produktów co najmniej miesiąc przed badaniem. Rano, na czczo, pobierano dwie próbki krwi. Zaraz po pobraniu krwi badane osoby przyjmowały doustnie ekstrakt lub placebo. Kolejne próbki krwi gromadzono po 1,5; 3 i 6 godzinach. U 15 pacjentów krew do badania pobierano również po 12, 15 i 18 godzinach. W grupie kontrolnej (przyjmującej placebo) nie zaobserwowano dobowych wahań aktywności płytek krwi w kolejnych pomiarach. Całkowita, aktywowana za pomocą ADP, agregacja płytek krwi *ex vivo* była istotnie niższa w grupie przyjmującej wystanda-

ryzowany ekstrakt z pomidorów. Różnicę obserwowano zarówno w odniesieniu do suboptymalnego ( $3 \mu\text{mol/L}$ ), jak i optymalnego ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) stężenia agonisty ADP. Przy optymalnym stężeniu ADP zmiana agregacji płytek krwi wynosiła odpowiednio dla ekstraktu i placebo  $-1,58\%$  ( $\pm 0,71$ ) oraz  $+2,1\%$  ( $\pm 1,15$ );  $p = 0,03$ . Przy suboptymalnym stężeniu ADP zmiana stopnia agregacji płytek krwi wynosiła odpowiednio dla ekstraktu i placebo  $-15,23\%$  ( $\pm 2,19$ ) oraz  $+1,86\%$  ( $\pm 3,45$ );  $p < 0,001$ . Płytki aktywowane suboptymalnym stężeniem ADP cechowały się istotną statystycznie redukcją odpowiedzi agregacyjnej w przypadku stosowania ekstraktu zarówno po 3, jak i po 6 godzinach. W przypadku stosowania wyższego stężenia ADP zależność: „czas  $\times$  zastosowane leczenie” nie była istotna w żadnym z badanych punktów czasowych. Po 18 godzinach od podania standaryzowanego ekstraktu czynność płytek wracała do wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano różnic w zakresie parametrów układu krzepnięcia między grupami aktywną i kontrolną.

Autorzy wskazywali, że prawdopodobnym mechanizmem hamowania agregacji płytek krwi jest zapobieganie aktywacji integryny  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_{\text{III}}$ . Ekspresja tej integryny jest swoista dla płytek krwi i megakariocytów. Aktywacja cząsteczki to istotny element agregacji płytek krwi. W spoczynku receptor glikoproteiny (GP) IIb/IIIa jest utrzymywany w stanie niskiego powinowactwa, co pozwala na swobodne krążenie płytek krwi. Po aktywacji płytek dochodzi do generowania sygnałów przez błonę komórkową, czego skutkiem są aktywacja GP IIb/IIIa i zwiększenie powinowactwa do ligandów. Hamowanie aktywacji GP IIb/IIIa przez tAF może być podstawą skutecznego ograniczenia agregacji płytek krwi. Badacze ponadto sugerowali, że tAF może również ograniczać ekspresję selektyny P na powierzchni płytek krwi w odpowiedzi na ich aktywację zależną od ADP. Selektyna P (płytkowa) lub CD62P występuje w ziarnistościach *alfa* płytek krwi oraz w ciałkach Weibela-Pallade'a komórek śródbłonna. Dzięki temu już kilka sekund po stymulacji komórki dochodzi do pojawienia się CD62P na jej powierzchni. Przesunięcie selektyny P z ziarnistości do błony komórkowej następuje po pobudzeniu takimi czynnikami, jak trombina, histamina lub forbol, natomiast cytokiny prozapalne, na przykład interleukina 1, mogą także indukować jej ekspresję. Po aktywacji płytek krwi selektyna jest transportowana do błony komórkowej, gdzie odpowiada za rozpoczęcie procesu adhezji [17]. Opisująca glikoproteina promuje łączenie się płytek krwi i stabilizuje nowo powstałe konglomeraty. Dzięki

temu tAF może potencjalnie wpływać na rozmiar konglomeratów płytek.

Po uzyskaniu powyższych wyników autorzy postanowili ocenić możliwość stosowania substancji i jej skuteczność przeciwplatekową podawanej jako suplement diety [18]. W tym celu metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzono badanie ze skrzyżowaniem badanych grup (*cross-over*), w którym porównywano wpływ spożywania napojów uzupełnionych standaryzowanym ekstraktem z pomidorów (standaryzowany ekstrakt z 2T oraz 6T — ekstrakt z 2 lub 6 pomidorów) lub placebo na parametry hemostazy i czynność płytek krwi. Do badania włączono 93 zdrowych ochotników w wieku 45–70 lat z prawidłową czynnością płytek krwi, którą definiowano jako co najmniej 30-procentowa agregacja w 30. sekundzie oraz co najmniej 20-procentowa agregacja w 4. minucie po kontakcie z ADP ( $3 \mu\text{mol/L}$ ). Dziewięćdziesiąt procent osób poddanych badaniu cechowało się sprawnością agregacyjną powyżej tych limitów. Ostatecznie do badania włączono 90 pacjentów — trzech zdyskwalifikowano z powodu trudności przy nakłuciu żyły. Zarówno suplementacja 2TE, jak i 6TE skutkowała zmniejszeniem agregacji płytek krwi 3 godziny po spożyciu. W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian czynności płytek krwi. Średnia zmiana agregacji płytek krwi indukowanej ADP dla grup kontrolnej, 2TE i 6TE wynosiła, odpowiednio,  $2,6\%$ ,  $-7,6\%$  i  $-7,8\%$  ( $p < 0,001$ ) przy optymalnym stężeniu ADP ( $7,5 \mu\text{mol/L}$ ) oraz  $-2,6\%$ ,  $-12,7\%$  i  $-21,3\%$  ( $p < 0,001$ ) przy suboptymalnym stężeniu ADP ( $3 \mu\text{mol/L}$ ). W przypadku optymalnego stężenia ADP odpowiedź przeciwagregacyjna była bardziej nasilona u mężczyzn niż u kobiet ( $p = 0,044$ ); opisywanej różnicy nie obserwowano przy stężeniu  $3 \mu\text{mol/L}$ . W przypadku suboptymalnego stężenia ADP obserwowano różnicę pod względem efektu przeciwagregacyjnego między 2TE a 6TE; takiej różnicy nie stwierdzono w odniesieniu do optymalnego stężenia ADP. W przypadku aktywacji płytek krwi indukowanej kolagenem obserwowano następujące zmiany agregacji płytek krwi:  $-7,4\%$ ,  $-14,6\%$  i  $-17,5\%$  ( $p = 0,003$ ), odpowiednio, dla grup kontrolnej, 2TE i 6TE. W tym przypadku obserwowano wpływ płci na odpowiedź przeciwagregacyjną — odpowiedź była bardziej nasilona u mężczyzn ( $p = 0,006$ ). W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano wpływu na parametry krzepnięcia krwi (czas protrombinowy, czas trombinowy). W analizie wieloczynnikowej wykazano również, że wyższe osoczowe stężenia homocysteiny (tHcy) oraz białka C-reaktywnego wysokiej czułości (hsCRP, *high sensitive C-reactive protein*) wiązały



się z bardziej nasiloną odpowiedzią przeciwegregacyjną na standaryzowany ekstrakt z pomidorów.

Dowodzono, że ekstrakt powoduje hamowanie agregacji płytek krwi zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* oraz nie wpływa na parametry układu krzepnięcia. Jednocześnie ustalono związek między odpowiedzią przeciwegregacyjną płytek krwi na ekstrakt z pomidorów a stężeniem osoczym czynników ryzyka CVD — hsCRP i tHcy. Już wcześniej wykazano, że powyższe dwa czynniki mają związek z czynnością płytek krwi [19]. Homocysteina wpływa na systemową aktywność płytek krwi, zakłócając stan ich utlenienia [20] i aktywność kinazy C [21]. Białko C-reaktywne wykazuje związek z aktywnością cytokin, co również modyfikuje czynność płytek krwi [22]. Zwiększona odpowiedź przeciwegregacyjna na standaryzowany ekstrakt z pomidorów u pacjentów z podwyższonymi stężeniami CRP i tHcy sugeruje, że tAF może zmieniać zależność między płytkami i tymi czynnikami ryzyka wystąpienia CVD.

Korzyści wynikające z hamowania aktywności płytek krwi poprzez dietę są obecnie trudne do ustalenia ze względu na brak jednoznacznych i pełnych danych naukowych. Dodatkową trudnością jest sprecyzowanie nadreaktywności płytek czy ich prawidłowej aktywności. Dostępne są jednak dane, które wskazują na korzyści z diety zawierającej czynniki zmniejszające aktywność płytek krwi (ryby, dieta śródziemnomorska) i obniżające ryzyko sercowo-naczyniowe [23].

Dla porównania, kwas acetylosalicylowy, blokując cyklooksygenazę, hamuje produkcję kwasu arachidonowego, czego skutkiem jest blokada szlaku aktywacji płytek krwi zależnego od tego kwasu. Kwas arachidonowy to słaby agonista płytek służący jako „wzmacniacz” innych szlaków aktywacji, głównie kolagenowego. U 20–30% pacjentów rozpoznaje się słabszą odpowiedź — tak zwaną oporność na kwas acetylosalicylowy — co może się wiązać z klinicznym zmniejszeniem lub brakiem efektu przeciwpłytkowego [24]. „Oporność” może też wynikać z regeneracji inaktywowanej cyklooksygenazy lub indukcji drugiej izoformy cyklooksygenazy w komórkach jądrzastych. W badaniach nad ekstraktem z pomidorów wykazywano odpowiedź istotnym zahamowaniem aktywności płytek krwi nawet u 97% badanych. Co interesujące, silniejszą odpowiedź obserwowano u osób z podwyższonymi stężeniami osoczymi tHcy oraz CRP, czyli czynnikami ryzyka CVD. Mniejszy odsetek „oporności” na ekstrakt może prawdopodobnie wynikać z blokowania co najmniej dwóch szlaków agregacji płytek krwi.

## POPULACJA DOCELOWA WYSTANDARYZOWANEGO EKSTRAKTU Z POMIDORÓW

Pomidory zawierają substancje przeciwutleniające, które mają potencjalny pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Dodatkowa zawartość substancji o aktywności przeciwpłytkowej może się przyczynić do tego, że standaryzowany ekstrakt z pomidorów może okazać się korzystnym suplementem diety. W celu ustalenia konkretnych korzyści klinicznych ze stosowania suplementów diety zawierających pochodne pomidorów niezbędne są odpowiednio zaplanowane badania kliniczne w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, którzy mogą skorzystać z hamowania agregacji płytek krwi. Interesujące mogą być badania dotyczące dodatkowej skuteczności i bezpieczeństwa tej suplementacji u pacjentów już stosujących przewlekłą terapię przeciwpłytkową (często dwulekową) ze względu na przebyty ostry zespół wieńcowy czy interwencję wieńcową. Potencjalnie można by stosować tego typu preparaty zarówno w grupie pacjentów niekwalifikujących się jeszcze do terapii przeciwpłytkowej, jak i u tych z przeciwwskazaniami lub nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy. Otwartym pozostaje pytanie, na ile mogą być one pomocne, skuteczne i bezpieczne u pacjentów długotrwale stosujących kwas acetylosalicylowy, u których możliwa jest zarówno „oporność”, jak i działania niepożądane tego leku.

Tymczasem w 2009 roku Europejska Agencja do spraw Bezpieczeństwa Żywności i Żywienia (EFSA, *European Food Safety Authority*) zatwierdziła opisywany wyżej wystandaryzowany rozpuszczalny w wodzie ekstrakt z pomidorów o nazwie *Fruitflow*<sup>®</sup> jako środek dietetyczny, który utrzymuje prawidłową agregację trombocytów. Zgodnie z powyższą rejestracją, docelową populacją są dorośli w wieku 35–70 lat [25]. W 2010 roku producent wystąpił do EFSA z wnioskiem o aktualizację rejestracji o nowe postaci substancji (proszek, kapsułki i tabletki). Jednocześnie członkowie panelu decyzyjnego Agencji rozważają brak podstaw do ograniczania warunków stosowania tylko w grupie wiekowej 35–70 lat [26].

Leczenie przeciwpłytkowe i przeciwkrzepliwne, z uwzględnieniem nowych opcji terapeutycznych, jest obecnie tematem intensywnie badanym i żywo dyskutowanym. Poszukiwane są nowe formy długoterminowej i wielolekowej terapii, zwraca się uwagę na bezpieczeństwo i potencjalne zagrożenia wynikające chociażby z powikłań krwotocznych. Dużą rolę przykłada się również do odpowiedniej diety i zawartości odpowiednich

substancji odżywczych, a w przypadku ich deficytu, być może, nawet do rozważania suplementacji. Istniejące doniesienia naukowe oraz aktualne stanowisko EFSA dotyczące wystandaryzowanego ekstraktu dają podstawy do twierdzenia, że są grupy osób, które mogłyby uzyskać potencjalne korzyści zdrowotne z jego stosowania. Z ciekawością będziemy obserwować dalsze badania i doniesienia w zakresie stosowania i skuteczności działania ekstraktu jako środka dietetycznego wpływającego na agregację trombocytów. Należy jednak jednoznacznie stwierdzić, że preparaty te nie mogą stanowić alternatywy dla leków przeciwplateletowych i przeciwkrzepliwych w przypadkach wskazań klinicznych do ich stosowania. Pogląd taki powinien być jasno i jednoznacznie sprecyzowany i przedstawiony każdemu pacjentowi.

## PIŚMIENNICTWO

- World Health Organization. The European health report 2012: charting the way to well-being 2012 ([http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/184161/The-European-Health-Report-2012,-FULL-REPORT-w-cover.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/184161/The-European-Health-Report-2012,-FULL-REPORT-w-cover.pdf)).
- Jackson C.F., Wenger N.K. Cardiovascular disease in the elderly. *Rev. Esp. Cardiol.* 2011; 64: 697–712.
- Reddy K.S., Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596–601.
- Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F., Floderus B., de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1041–1046.
- Palomo I., Toro C., Alarcon M. The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis (review). *Mol. Med. Rep.* 2008; 1: 179–184.
- Nishijima K., Kiryu J., Tsujikawa A. i wsp. Platelets adhering to the vascular wall mediate postischemic leukocyte-endothelial cell interactions in retinal microcirculation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 977–984.
- Italiano J.E. Jr, Richardson J.L., Patel-Hett S. i wsp. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008; 111: 1227–1233.
- Fuentes Q.E., Fuentes Q.F., Andres V. i wsp. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets* 2013; 24: 255–262.
- Rimm EB. Fruit and vegetables — building a solid foundation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1–2.
- Torres-Urrutia C., Guzman L., Schmeda-Hirschmann G. i wsp. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic activity in vitro of extracts from selected fruits and vegetables. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2011; 22: 197–205.
- Rendo-Urteaga T., Puchau B., Chueca M. i wsp. Total antioxidant capacity and oxidative stress after a 10-week dietary intervention program in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 2013 Dec 6 [złożone do druku].
- Fuentes E., Forero-Doria O., Carrasco G. i wsp. Effect of tomato industrial processing on phenolic profile and antiplatelet activity. *Molecules* 2013; 18: 11 526–11 536.
- Mancini M., Parfitt V.J., Rubba P. Antioxidants in the Mediterranean diet. *Can. J. Cardiol.* 1995; 11 (supl. G): 105G–109G.
- Blum A., Monir M., Wirsansky I., Ben-Arzi S. The beneficial effects of tomatoes. *Eur. J. Int. Med.* 2005; 16: 402–404.
- Dutta-Roy A.K., Crosbie L., Gordon M.J. Effects of tomato extract on human platelet aggregation in vitro. *Platelets* 2001; 12: 218–227.
- O’Kennedy N., Crosbie L., van Lieshout M. i wsp. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 570–579.
- Hamburger S.A., McEver R.P. GMP-140 mediates adhesion of stimulated platelets to neutrophils. *Blood* 1990; 75: 550–554.
- O’Kennedy N., Crosbie L., Whelan S. i wsp. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 561–569.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1999; 81: 165–176.
- Leoncini G., Pascale R., Signorello M.G. Effects of homocysteine on l-arginine transport and nitric oxide formation in human platelets. *Eur. J. Clin. Invest.* 2003; 33: 713–719.
- Dalton M.L., Gadson P.F. Jr, Wrenn R.W., Rosenquist T.H. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells. *FASEB J.* 1997; 11: 703–711.
- Alam S.E., Nasser S.S., Fernainy K.E., Habib A.A., Badr K.F. Cytokine imbalance in acute coronary syndrome. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004; 4: 166–170.
- Hu F.B., Rimm E.B., Stampfer M.J. i wsp. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 912–921.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. i wsp. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the modification of the authorisation of a health claim related to water-soluble tomato concentrate and helps to maintain a healthy blood flow and benefits circulation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 following a request in accordance with Article 19 of the Regulation (EC) No 1924/2006, (2009).
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the modification of the authorisation of a health claim related to water-soluble tomato concentrate and helps to maintain a healthy blood flow and benefits circulation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 following a request in accordance with Article 19 of the Regulation (EC) No 1924/2006. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. 2010.