

► Prowadziłem seminaria dla studentów, a także wielokrotnie dyskutowaliśmy z nauczycielami akademickimi Kliniki nad techniką prowadzenia zajęć dydaktycznych i zachęcania studentów do angażowania się w proces nauczania.

W tym miejscu dziękuję Działowi Współpracy z Zagranicą GUMed, a zwłaszcza Dawidowi Spychale, za pomoc w realizacji wyjazdu. Wdzięczny jestem za życzliwość, poświęcenie czasu i miłe przyjęcie w Pradze prof. Vladimirovi Tesarowi wraz z zespołem, zwłaszcza mojemu opiekunowi dr Věrže

Čertíkovej-Chábovej, a także prof. Romanie Ryšavej i dr Vladimírze Bednářovej.

Nie ukrywam, że był również czas wolny do zwiedzania miasta, które zawsze wabi swoim urokiem, ale to już inna historia.

dr Zbigniew Heleniak,
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych

Ocena leku roślinnego w badaniach klinicznych

Nowoczesny lek roślinny, zgodnie z wytycznymi m.in. Europejskiej Agencji Leków skutecznością i bezpieczeństwem stosowania, odpowiada lekowi syntetycznemu. Jest to związane z wymaganiami standaryzacji i badań klinicznych leczniczych produktów roślinnych, szczególnie tych zawierających nowe surowce roślinne (np. azjatyckiego lub afrykańskiego pochodzenia). Pod uwagę brane są także nowe wskazania lecznicze w odniesieniu do znanych i wykorzystywanych wcześniej w lecznictwie surowców.

Badania kliniczne produktów pochodzenia roślinnego są prowadzone od około 25 lat, co jest okresem bardzo krótkim, uwzględniając wielowiekową tradycję stosowania leku roślinnego. Z drugiej strony, długi okres stosowania w lecznictwie (30 lat stosowania, w tym 15 lat w państwie członkowskim UE) dla produktów leczniczych rejestrowanych jako tradycyjne jest, zgodnie z unijnym prawem, gwarantem ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Od 1996 roku obserwuje się znaczący wzrost liczby badań klinicznych leków pochodzenia roślinnego. Jest to naturalną konsekwencją intensywnie prowadzonych prac badawczych w różnych obszarach, m.in. badań farmakologicznych, badań ukierunkowanych na poznanie mechanizmów działania na poziomie biochemicznym czy molekularnym leków pochodzenia roślinnego, a także ich interakcji z lekami syntetycznymi oraz możliwych działaniach niepożądanych. 80% badań klinicznych surowców roślinnych i otrzymanych z nich przetworów przeprowadzono w ośrodkach europejskich, a dotyczy to również surowców pochodzących z Afryki, np. korzenia pelargonii afrykańskiej – obecnie popularnego leku przeciwprzeziębniowego, ze wskazaniem stosowania także u dzieci. Większość badań klinicznych prowadzono w Niemczech, ze względu na znaczące zaangażowanie przemysłu farmaceutycznego w kształtowanie i ciągły rozwój rodzimego rynku produktów zielarskich (Niemcy zajmują I miejsce w Europie pod względem wartości rynku produktów ziołowych, w tym są autorami szeregu patentów, np. wyciągu

z liści miłorzębu japońskiego, wyciągu z korzenia różenia i innych).

Badania kliniczne leczniczych produktów roślinnych są prowadzone według ogólnie przyjętych wytycznych, obowiązujących również w odniesieniu do leków syntetycznych. Ich wyniki są poddawane krytycznej ocenie w oparciu o przeglądy systematyczne i metaanalizy badań klinicznych. Przeprowadza się jakościowy przegląd systematyczny wszystkich badań dotyczących tego samego zagadnienia klinicznego, z użyciem odpowiednich metod zmniejszających błęd systematyczny. Może on obejmować metaanalizę, czyli ilościową syntezę wyników wszystkich wiarygodnych badań dotyczących tego samego zagadnienia klinicznego za pomocą odpowiednich metod statystycznych. Włącza się tylko badania najwyższej jakości, do których zalicza się dobrze opisane kontrolowane badania randomizowane, podwójnie zaślepienie. Aby raport z badania zakwalifikowano do metaanalizy, musi on spełniać odpowiednie kryteria. Powinien zdobyć co najmniej 3 z 5 punktów według zwalidowanego systemu pomiaru jakości metodologicznej badań klinicznych Jadad.

Proces zbierania danych do metaanalizy polega na wyszukiwaniu publikacji dotyczących badań klinicznych określonej substancji leczniczej w określonym rodzaju schorzenia, w dostępnych bazach medycznych typu Medline, Embase, PubMed czy Crochane Library. Rygorystyczne zasady włączania badań do metaanalizy powodują często ograniczanie i zawężanie ocenianego materiału jedynie do 3-4 badań klinicznych, w wyniku eliminacji tych z wieloma niedociągnięciami i brakami obserwowanymi, m.in. na etapie projektowania, realizacji i oceny wyników.

Lecznicze działanie surowców roślinnych poddano weryfikacji w licznych metaanalizach i przeglądach systematycznych, uwzględniając różne zakresy ich stosowania. W świetle prac przeglądowych, weryfikujących wyniki badań klinicznych z użyciem wymienionych narzędzi, obecnie jest znana niewielka grupa roślinnych surowców

lecniczych, dla których potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w określonych wskazaniach. W grupie tej, spośród 12 najbardziej popularnych w świecie i wykorzystywanych w lecznictwie surowców roślinnych, wymieniane są: ziele dziurawca, liść miłorzębu japońskiego, kwiatostan głogu, liść bluszczu, kłącze imbiru oraz cebula czosnku.

Przeglądy systematyczne czy metaanalizy badań klinicznych opracowano dla wielu innych surowców o znaczeniu leczniczym, w tym m.in. korzenia żeń-szenia, korzenia hakorośli, kory wierzby purpurowej, ziela jeżówki purpurowej, owocu palmy sabalowej, korzenia kozłka czy owocu ostropestu plamistego. Oceniano skuteczność leczniczą surowców roślinnych w stosunku do placebo czy użytych jako substancje referencyjne leków syntetycznych. Oprócz skuteczności i efektywności leczniczej, metaanaliza odnosiła się również do bezpieczeństwa stosowania surowców roślinnych, które najczęściej charakteryzują się działaniami niepożądanymi o łagodnym przebiegu. W większości opublikowanych przeglądów autorzy stwierdzają, że dostępne dowody o efekcie leczniczym surowca są obiecujące, jednak nie zawsze wystarczają, aby postawić solidny i pewny wniosek o jego skuteczności. Dlatego konkluzją większości metaanaliz jest stwierdzenie o potrzebie dalszych badań koniecznych dla zdefiniowania rzeczywistego znaczenia danego roślinnego surowca jako leczniczego. Jednocześnie wskazuje się na wiele błędów popełnianych zarówno na poziomie planowania badań, jak również ich prowadzenia (brak standaryzacji badanych leków roślinnych – nieznaną zawartość związków decydujących o efekcie leczniczym, duża różnica w dawkach badanych przetworów z surowców roślinnych, nieodpowiednio prowadzone protokoły z badań i wiele innych). Należy jednak podkreślić, że brak dowodów nie jest tym samym, co dowody o nieskuteczności działania danej substancji leczniczej.

Największą liczbą przeprowadzonych metaanaliz badań klinicznych wysokiej jakości z wynikiem pozytywnym wyróżniają się: liście miłorzębu japońskiego, ziele dziurawca i cebula czosnku. Jednym z surowców roślinnych, najczęściej ocenianych w zakresie skuteczności, z liczbą ponad 100 kontrolowanych badań klinicznych są liście miłorzębu japońskiego. Wyciąg z liści, zawierających jako związki czynne biologicznie laktony terpenowe i związki flawonoidowe (glikozydy, aglikony, glikozydoestry flawonowe, biflawony), wykazuje działanie lecznicze w zaburzeniach układu krążenia, przede wszystkim krążenia mózgowego i obwodowego.

Opublikowano wiele metaanaliz i przeglądów systematycznych, z pozytywnymi wnioskami o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania wyciągu z miłorzębu w terapii zespołów otępiennych, w tym choroby Alzheimera w stadiach łagodnym i umiarkowanym. Ekstrakt z liści miłorzębu ujawnił znacząco lepsze działanie w porównaniu z placebo oraz wykazał się porównywalną skutecznością do standardowo stosowanych leków syntetycznych. Kolejne

wskazanie do stosowania – chromanie przestankowe, będące objawem niedokrwienia kończyn dolnych – rozszerza wykorzystanie surowca i ekstraktu, na podstawie pozytywnych wyników kolejnych metaanaliz. Wskazują one, że liść miłorzębu jest skuteczniejszy od placebo w terapii tego schorzenia.

Skuteczność wyciągów z ziela dziurawca zwyczajnego w leczeniu depresji była przedmiotem kilku przeglądów systematycznych. Surowiec zawiera naftodiantrony: hiperycynę i jej pochodne, hiperforynę, glikozydy flawonoidowe pochodne kwercetyny. W poszczególnych metaanalizach oceniane były badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą, nieco różniące się w kryteriach selekcyjnych w zakresie okresu trwania i stosowanej dawki wyciągu. Obejmowały one pacjentów z depresją, o zróżnicowanym stopniu nasilenia choroby (od łagodnej postaci, poprzez umiarkowaną, do ciężkiej depresji). Wyciąg z dziurawca porównywano z placebo lub z klasycznymi syntetycznymi lekami przeciwdepresyjnymi. Wnioski z przeglądów były podobne: wyciągi z ziela dziurawca są skuteczniejsze niż placebo w krótkotrwałym (4-6 tygodni) leczeniu depresji o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. W stosunku do syntetycznych leków przeciwdepresyjnych, wyciągi z dziurawca wykazują porównywalną skuteczność, jednocześnie są bardziej bezpieczne, a liczba obserwowanych działań niepożądanych była znacznie mniejsza. Jednym z wniosków z przeprowadzonych metaanaliz jest konieczność dalszych badań klinicznych, które pozwolą na ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów z ziela dziurawca w terapii długoterminowej depresji. Ziele dziurawca jest przykładem surowca roślinnego o odmiennej tradycji stosowania w porównaniu do odkrytych stosunkowo niedawno nowych wskazań leczniczych potwierdzonych badaniami klinicznymi. Ziele dziurawca od tysięcy wykorzystywano w leczeniu schorzeń przewodu pokarmowego, przede wszystkim wątroby i pęcherzyka żółciowego, a efekt *cholagogum*, *cholereticum* oraz *spasmolyticum* potwierdzono w późniejszych wynikach badań naukowych.

Kolejnym leczniczym surowcem roślinnym, którego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, przede wszystkim w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia, weryfikowano na podstawie metaanaliz, są cebule czosnku. Na podstawie 5 randomizowanych badań kontrolowanych wobec placebo, potwierdzono u pacjentów leczonych wyciągiem z czosnku obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu w surowicy krwi o około 9%. W kolejnej metaanalizie wzięto pod uwagę 16 badań klinicznych trwających co najmniej 4 tygodnie. Odnotowano, że w okresie 1-3 miesięcy znacząco obniżył się poziom lipidów w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej, otrzymującej placebo lub lek syntetyczny jako substancję referencyjną. Przy zastosowaniu dawki 600-900 mg czosnku dziennie uzyskano średnio obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu o około 12%. Podawanie sproszkowanych i wysuszonych cebul czosnku, standaryzowanych na zawartość ▶▶

▶ allicyny, obniżało znacząco poziom trójglicerydów w stosunku do placebo.

Efekty większości badań wyraźnie wskazują na możliwość skutecznego i bezpiecznego stosowania preparatów z czosnku w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krążenia, w tym przede wszystkim miażdżycy. Należy jednak pamiętać o wpływie wyciągów i świeżych cebul czosnku na układ fibrynolityczny oraz ich właściwości przeciwplatekcyjne i przeciwzakrzepowe. Przed zabiegami operacyjnymi

wskazuje się na konieczność odstawienia produktów zawierających wyciągi z cebul czosnku.

Jak wynika z przedstawionych powyżej rozważań, istnieje szereg leków roślinnych, których stosowanie oparte jest nie tylko na przekazach medycyny ludowej, a ich skuteczność terapeutyczna została potwierdzona dogłębną analizę przeprowadzonych badań klinicznych.

prof. Mirosława Krauze-Baranowska,
Katedra i Zakład Farmakognozji

Spis wykorzystanego piśmiennictwa dostępny u Autorki

Dni Otwarte 2016

Niebawem nasza Uczelnia otworzy swoje drzwi dla licealistów. W dniach 12-13 kwietnia br. Studenckie Koła Naukowe GUMed przygotują wiele atrakcyjnych zajęć oraz prezentacji dla młodszych koleżanek i kolegów. Wszystkie odwiedzające nas osoby będą mogły zapoznać się z ofertą kształcenia oraz spróbować swoich sił w m.in.: szyciu chirurgicznym, wykonywaniu zastrzyków domięśniowych, przygotowywaniu maści. Będzie to również okazja, by wygrać drobne upominki z logiem Uczelni! Więcej na www.dniotwarte.gumed.edu.pl ■

Wykład w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie



Prof. Piotr Szefer, kierownik Katedry i Zakładu Bromatologii wygłosił 16 lutego br. wykład w Narodowym Instytucie Leków w Warszawie. Po przybliżeniu przez zastępcę dyrektora ds. naukowych prof. Wojciecha Ozińskiego sylwetki zawodowej prelegenta, prof. Szefer przedstawił licznie zgromadzonym słuchaczom w swojej godzinnej prezentacji szereg licznych zastosowań komputerowych technik chemometrycznych w ocenie danych analitycznych w badaniach poszczególnych grup żywności.

Omówiona problematyka nawiązywała tematycznie do zagadnień związanych z jakością odżywczą, zagrożeniami toksykologicznymi, bezpieczeństwem zdrowotnym oraz autentycznością/zafałszowaniami żywności, a więc była zbieżna z analityką żywności poruszoną w wydawnictwach książkowych autorstwa/współautorstwa prof. Piotra Szefera, m.in. w opracowanym wspólnie z dr. S. G. Caparem z US Food&Drug Administration (USA) rozdziale zamieszczonym w książce opublikowanej w 2012 r. przez światowe wydawnictwo CRC Taylor&Francis czy też w monografii książkowej zredagowanej w 2007 r. we współpracy z prof. J. O. Nriagu (University of Michigan, USA) pt. *Mineral Components in Foods* (CRC Taylor&Francis). Omówione w wykładzie zaktualizowane zagadnienia nawiązywały również do wcześniejszych wykładów prof. Szefera, w tym plenarnych, wygłoszonych na sympozjach międzynarodowych, m.in. w ramach konferencji organizowanych przez IUPAC, a także przez Politechnikę Warszawską *Analytical Forum*. Po wykładzie wywiązała się ożywiona dyskusja, po zakończeniu której prelegent podziękował wszystkim zebranym za uczestnictwo, a dyrekcji Instytutu za zaproszenie. Wśród obecnych na tym spotkaniu naukowym gości był m.in. przewodniczący Komitetu Terapii i Nauk o Leku PAN, prof. Jan Pachecka, który wystosował do prof. Szefera z zespołem zaproszenie do udziału w organizowanym przez ww. Komitet seminarium naukowym w celu zaprezentowania tematyki naukowo-badawczej realizowanej w Katedrze i Zakładzie Bromatologii GUMed. Jedną z zaplanowanych prezentacji będzie dotyczyć aktualnej wiedzy dotyczącej potencjalnych interakcji zachodzących między składnikami żywności a lekami. Prof. Piotr Szefer był jednym z 2 recenzentów manuskryptu podręcznika zatytułowanego *Leki i pożywienie – interakcje* (red. prof. Z. Zachwieja), który został opublikowany w 2008 r. przez oficynę MedPharm Polska. ■