

# Rośliny wpływające na procesy krzepnięcia krwi

## Plants affecting coagulation processes

Katarzyna Sopata

Absolwentka kierunku Zielarstwo, Karpacka Państwowa Uczelnia w Krośnie, Rynek 1, 38-400 Krosno

---

**Słowa kluczowe:** hemostaza, działanie pro-zakrzepowe, działanie przeciwzakrzepowe, *Melilotus officinalis*, *Ginkgo biloba*

**Key words:** haemostasis, pro-thrombotic activity, antithrombotic activity, *Melilotus officinalis*, *Ginkgo biloba*

---

### Streszczenie

Rośliny wpływające na procesy krzepnięcia krwi są używane jako preparaty ziołowe w leczeniu różnych schorzeń (choroba hemoroidalna, nadmierne krwawienia, miażdżyca, zakrzepica i wiele innych). Ważną grupę roślin stanowią rośliny działające przeciw płytkowo i antykoagulacyjnie, które mogą stanowić bezpieczną alternatywę dla syntetycznych leków przeciwzakrzepowych stosowanych w prewencji i leczeniu zakrzepicy i schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Związki czynne takie jak flawonoidy, kumaryny, alkaloidy, polifenole, konjugaty polifenolowo-polisacharydowe, związki terpenowe i inne są odpowiedzialne za efekt przeciw płytkowy. Zahamowanie agregacji płytek przez preparaty roślinne może mieć różne mechanizmy. Jakkolwiek większość badań pozwalających określić działanie danego preparatu to eksperymenty *in vitro*, a badań *in vivo* wciąż jest niewiele. Bezpieczeństwo stosowania wielu wyciągów nie zostało potwierdzone. Pacjenci zażywający leki przeciwzakrzepowe powinni być świadomi możliwych interakcji między wyciągami roślinnymi a lekami syntetycznymi.

### Summary

Plants affecting coagulation processes have already been used as herbal remedies in medicine to treat various diseases as hemorrhoidal disease, excessive bleedings, atherosclerosis, thrombosis and many others. The important groups are antiplatelet and anticoagulant plants, and they could be a safe alternative for synthetic anticoagulant drugs in prevention and treatment of thrombosis and cardio-vascular disorders. Compounds such as flavonoids, coumarins, alkaloids, polyphenols, polyphenol-polisaccharide konjugates, terpenoids and others are responsible for the antiplatelet effect. The inhibition of platelet aggregation by

herbal remedies can be caused by influence on different paths of platelet activation. According to scientific researches the platelet activation can be inhibited via arachidonic acid, collagen, ADP, calcium ions, and thrombin dependent path. However the majority of experiments to determine activity of plants extracts were carried out *in vitro*, with limited *in vivo* research. The safety of many herbal extracts has not been proven. Patients on anticoagulant therapy should be aware of a drug-herb interaction.

## Wstęp

Mimo ogromnego postępu medycyny, to wciąż choroby układu krążenia obok nowotworów stanowią główną przyczynę zgonów. Według raportu WHO 17,9 miliona ludzi umiera rocznie z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, co stanowi 31% wszystkich przypadków śmiertelnych na świecie. Zgony te są wynikiem powikłań zakrzepowo-zatorowych m.in. zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu i zatoru płucnego, których przyczyną jest wytworzenie zakrzepu i zablokowanie naczynia krwionośnego zaopatrującego dany narząd. Zespół procesów fizjologicznych, które zapewniają prawidłową płynność krwi określa się mianem hemostazy. Główne elementy hemostazy to szczelność łożyska naczyniowego, hamowanie krwawień po przerwaniu ciągłości naczynia krwionośnego oraz zapewnienie płynności krążącej krwi. Krew jest najważniejszym płynem ustrojowym, tkanką łączną, krążącą w naczyniach krwionośnych lub jamie ciała zapewniając organizmowi prawidłowe funkcjonowanie. Utrzymanie płynności krwi stanowi więc istotny warunek do zachowania zdrowia i życia. Powikłania zatorowo-zakrzepowe powodują zgony lub przewlekłe stany chorobowe ograniczające jakość życia chorych i generujące koszty dalszego leczenia. Według badań naukowych odpowiednia profilaktyka, ograniczenie czynników ryzyka, oraz zastosowanie leków syntetycznych i roślinnych może w istotny sposób ograniczyć śmiertelność spowodowaną zaburzeniami hemostazy. Prawidłowo zastosowane leki pochodzenia roślinnego mogą być cenną alternatywą dla leków syntetycznych lub uzupełnieniem kuracji. Niektóre rośliny, zwłaszcza bogate w antyutleniacze mogą również stanowić istotny element żywności funkcjonalnej. W niniejszej pracy przedstawiono najważniejsze etapy hemostazy, oraz wybrane rośliny lecznicze wpływające na utrzymanie prawidłowej hemostazy i procesy krzepnięcia krwi [2, 14].

## Hemostaza

Hemostaza jest stanem dynamicznej równowagi między procesami anty- i prokoagulacyjnymi, który zależy od oddziaływań ściany naczyń krwionośnych, płytek krwi, czynników krzepnięcia i fibrylizacji. Procesy prokoagulacyjne obejmują złożony proces krzepnięcia krwi, prowadzący do tworzenia czopu hemostatycznego, którego celem jest hamowanie krwawienia. Procesy antykoagulacyjne hamują tworzenie i ograniczają nadmierny wzrost czopu hemostatycznego, zapewniając płynność krwi w naczyniach krwionośnych. Zaburzenie równowagi między tymi procesami prowadzi do nadmiernych krwawień lub zakrzepów. Zakrzep zwany też skrzepliną lub czopem hemostatycznym powstaje wewnątrz naczyń krwionośnych w sposób niedostatecznie kontrolowany lub w niewłaściwym miejscu. Takie zaburzenie hemostazy jest stanem chorobowym określanym mianem zakrzepicy żyłnej lub tętniczej, w zależności od miejsca w którym powstaje. Choroby powstające w wyniku zakrzepicy (wynikające z wypływu krwi z naczyń krwionośnych itp.) to m.in. miażdżycy naczyń obwodowych, hipercholesterolemia, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, ostra niewydolność oddechowa, przewlekłe stany zapalne oraz choroby nowotworowe [12, 15].

### Hemostaza pierwotna i wtórna

Ze względu na elementy biorące udział w hemostazie można podzielić ją na pierwotną, w której wyróżnia się fazę naczyniową i płytkową, oraz wtórna, czyli osoczą, na którą składa się kaskada krzepnięcia prowadząca do utworzenia czopu hemostatycznego [15].

### Faza naczyniowa

W fazie naczyniowej najważniejszą rolę odgrywa intyma, czyli błona wewnętrzna ściany naczyń krwionośnych. Zbudowana jest z pojedynczej warstwy komórek śródbłonna – *endothelium* położonej na błonie podstawnej, oraz podśródbłonkowej tkanki łącznej. Powierzchnia śródbłonna skierowana jest w stronę światła naczyń i pokryta mieszaniną glikoaminoglikanów i glikolipidów określaną jako glikokaliks. Około 80% glikokaliksu stanowi siarczan heparanu o właściwościach przeciwzakrzepowych. Podśródbłonkowa tkanka łączna składa się z białek o silnych właściwościach adhezyjnych jak kolagen, elastyna, fibronektyna, laminina, witronektyna, czynnik von Willebranda i czynnik tkankowy (TF – ang. Tissue Factor) czyli tromboplastyna tkankowa [12, 15].

Przerwanie ciągłości naczynia krwionośnego lub jego uszkodzenie powoduje odruchowy, miejscowy skurcz tego naczynia, powodując spowolnienie przepływu krwi, zlepianie się płytek krwi i przyleganie ich w miejscu uszkodzenia. Równocześnie z uszkodzonej ściany naczynia uwalniany jest czynnik TF, zwany też tromboplastyną tkankową, który inicjuje aktywację enzymatycznego procesu krzepnięcia [15].

Do hemostazy pierwotnej zalicza się również zespół czynników naczyniowych o potencjale przeciwzakrzepowym. Oprócz anty-zakrzepowego glikokaliksu na powierzchni śródbłónka obecna jest również trombomodulina, białko wiążące trombinę. Prawidłowy śródbłonek naczyń uwalnia czynniki o działaniu naczynioruchowym, czyli prostacyklinę i tlenek azotu (II) określane jako śródbłonkowy czynnik rozszerzający. Oba związki powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz obniżają ciśnienie krwi. Śródbłonek uwalnia również enzymy rozkładające ADP do adenozyiny, która hamuje agregację płytek. *Endothelium* uwalnia także aktywatory fibrynolizy, co umożliwia dezintegrację fibryny [13, 15].

### Faza płytkowa

Płytki krwi (trombocyty) to bezjądrzaste komórki o dyskoidalnym kształcie, powstające w szpiku kostnym i częściowo w płucach. Żyją od 8 do 12 dni, gdzie następnie ulegają fagocytozie w śledzionie. Błona plazmatyczna płytek zawiera liczne receptory glikoproteinowe GP dla czynników aktywujących i hamujących czynność płytek. W cytoplazmie trombocytów znajdują się białka o właściwościach kurczliwych (aktyna, miozyna, tubulina) tworzące cytoszkielet odpowiedzialny za utrzymanie dyskoidalnego kształtu płytki w stanie spoczynku i zmiany kształtu na sferyczny po aktywacji płytki. Liczne ziarnistości  $\alpha$  zawieszane w cytoplazmie zawierają czynnik płytkowy PF4 (ang. Platelet Factor), fibrynogen, czynnik von Willebranda, czynnik V krzepnięcia, wielkocząsteczkowy kininogen, fibronektynę. Ziarnistości gęste są rezerwuarem jonów magnezu, wapnia, serotoniny, ATP i ADP. W czasie aktywacji trombocytów zachodzą dwie wzajemnie powiązane reakcje kaskadowe. Pierwsza reakcja zachodząca pod wpływem fosfolipazy C prowadzi do hydrolizy fosfolipidów błony i aktywacji białka kinazy C, kluczowego enzymu w aktywacji płytek. W wyniku przemian fosfolipidów płytkowych powstaje również kwas arachidonowy (AA), którego kaskada prowadzi do syntezy eikozanoidów i wytworzenia m.in. tromboksanu A (TXA<sub>2</sub>), który nasila aktywację płytkową powodując rekrutację kolejnych płytek. Druga z reakcji prowadzi

do aktywacji kinaz tyrozynowych. Agoniści receptorów płytkowych to m.in. trombina, tromboksan A, PAF (ang. Platelet-Activating Factor), adrenalina i ADP. Uwolnione z ziarnistości gęstych jony wapnia powodują reorganizację cytoszkieletu, zmianę kształtu płytki oraz aktywację receptorów integrynowych na powierzchni płytek co umożliwia przyłączanie dimerów fibrynogenu i tworzenie agregatów płytkowych. Utworzenie mostków fibrynogenowych warunkuje powstanie agregatu płytkowego. W miejscu uszkodzenia naczynia niektóre glikoproteiny płytkowe łączą się za pomocą czynnika von Willebranda z kolagenem warstwy podśródbłonkowej co określa się mianem adhezji. Proces adhezji jest również czynnikiem aktywującym płytki do zmiany cytoszkieletu i dalszych przemian metabolicznych [12, 13, 15].

### **Hemostaza wtórna**

#### **Osoczowy proces krzepnięcia krwi**

Proces krzepnięcia krwi jest jednym z najbardziej złożonych i skomplikowanych procesów w organizmie. Jest to wieloetapowa reakcja kaskadowa, gdzie jeden czynnik aktywuje następny a istotą procesu krzepnięcia jest przejście rozpuszczalnego białka osocza – fibrynogenu w sieć przestrzenną fibryny. Kaskada krzepnięcia jest sekwencją reakcji enzymatycznych gdzie nieaktywny proenzym łączy się z kofaktorem i taki kompleks jest już aktywny enzymatycznie i stanowi kofaktor kolejnych reakcji. Czynniki krzepnięcia oznaczone są cyframi rzymskimi od I do XIII, oprócz tego posiadają nazwy synonimowe. Wszystkie czynniki oprócz jonów wapnia są białkami syntetyzowanymi w wątrobie i wszystkie oprócz czynnika TF są obecne we krwi. Niektóre są enzymami, inne uzyskują aktywność enzymatyczną dopiero po połączeniu się w kompleksy [13, 15].

Proces krzepnięcia może być aktywowany na dwa sposoby, poprzez przyłączenie czynnika VII do TF uwolnionego z tkanek (szlak zewnątrzpochodny), lub przez przyłączenie czynnika XII do ujemnie naładowanych powierzchni płytek za pośrednictwem prekalikreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu (szlak wewnątrzpochodny). Obydwa szlaki prowadzą w efekcie do powstania protrombinazy. Kompleks TF-VIIa aktywuje czynniki X i IX, czynnik Xa wiąże się ze swoim kofaktorem (czynnik Va- uwalniany z ziarnistości płytek) na powierzchni płytek tworząc kompleks protrombinazy. Z kolei aktywny czynnik IX łączy się ze swoistym receptorem na powierzchni płytek i tworzy kompleks z czynnikiem VIIa zwany kompleksem tenazy. Kompleks ten aktywuje czynnik X na powierzchni płytek [13].

**Tabela 1.** Czynniki krzepnięcia**Table 1.** Coagulation factors

Czynnik	Nazwa
I	Fibrynogen
II	Protrombina
III	Czynnik tkankowy
IV	Jony Ca <sup>2+</sup>
V	Proakceleryna, czynnik chwiejny
VII	Prokonwertyna, czynnik stały
VIII	Czynnik przeciwhemofilowy A, globulina antyhemofilowa
IX	Czynnik przeciwhemofilowy B
X	Czynnik Stuarta
XI	Czynnik przeciwhemofilowy C
XII	Czynnik Hagemana
XIII	Czynnik stabilizujący fibrynę
Prekalikreina	Czynnik Fletchera
Wielkocząsteczkowy kininogen	Czynnik Fitzgeralda

Źródło: Pleban E., Hemostaza – temat zawsze aktualny, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2015, 11, 2, s. 168.

Model krzepnięcia zakłada, że krzepnięcie zachodzi na powierzchni płytek. Kompleks protrombinazy powoduje przejście protrombiny w trombinę, która jest najsilniejszym fizjologicznym aktywatorem płytek [15]. Trombina powoduje przejście fibrynogenu w monomery, a następnie polimery fibryny, oraz aktywuje czynnik XIII, który przy udziale jonów wapnia stabilizuje sieć fibryny [13]. Dzięki tworzeniu krzyżowych wiązań amidowych między sąsiadującymi łańcuchami, fibryna przyjmuje postać stabilizowanej, co powoduje wzmocnienie czopa płytkowego [15].

## Fibrynoliza

Proces fibrynolizy polega na enzymatycznej degradacji złogów fibryny i fibrynogenu przez plazminę powstającą z plazminogenu. Rolą fibrynolizy jest ograniczenie powstawania skrzepu tylko do miejsca uszkodzenia oraz



utrzymanie płynności krwi w łożysku naczyniowym. Plazminogen jest produkowany w wątrobie i aktywowany poprzez wewnątrzpochodny szlak krzepnięcia oraz aktywatory plazminogenu (t-PA, u-PA) do plazminy. Plazmina powoduje degradację fibryny, a końcowe produkty tej reakcji to FDP (ang. Fibrin Degradation Products). Oznaczanie FDP stosuje się w diagnostyce schorzeń żylnych. Równowagę między procesem krzepnięcia a fibrynolizą zapewnia TAFI (ang. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor), inhibitor fibrynolizy, który jest aktywowany przez trombinę, oraz  $\alpha$ -antyplazmina i inhibitory aktywatorów plazminogenu (PAI-1, PAI-2) [15].

### **Hemostaza a stres oksydacyjny**

Istotne znaczenie w przebiegu hemostazy mają reaktywne formy tlenu i azotu (RFT, RFA), powstające w stresie oksydacyjnym, który towarzyszy wielu chorobom przebiegającym ze stanem zapalnym. Pod wpływem RFT i RFA dochodzi do utlenienia białek, lipidów i DNA komórek śródbłonna, płytek krwi oraz osocza. Jednym z głównych czynników stresu oksydacyjnego jest nadtlenoazotyn, który powstaje w wyniku szybkiej reakcji pomiędzy anionorodnikiem ponadtlenkowym ( $O_2^{\cdot-}$ ) a tlenkiem azotu (II)(NO). Reakcje nadtlenoazotynu z białkami płytek krwi prowadzą do zmiany struktury białek i w efekcie do aktywacji płytek. Nadtlenoazotyn powoduje utlenianie i nitrowanie fibrynogenu i plazminogenu hamując ich funkcje hemostatyczne. Ponadto nadtlenoazotyn powoduje rozpad glikokaliksu komórek śródbłonna naczyń, zahamowana zostaje synteza prostacykliny i tlenku azotu w śródbłonku, prowadząc do apoptozy komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń [12].

### **Badania diagnostyczne układu krzepnięcia**

W celu oceny czynności poszczególnych szlaków krzepnięcia wykonuje się badanie współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) lub czasu protrombinowego PT (ang. Prothrombin Time) oraz APTT (ang. Activated Partial Thromboplastin Time) czyli czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. PT jest miarą szlaku zewnątrzpochodnego aktywacji protrombiny i zależy od stężeń czynników: V, VII, X i fibrynogenu. Wynik czasu protrombinowego można wyrażać w sekundach, procentach normy lub INR. Badanie PT wykonuje się głównie w celu monitorowania leczenia lekami przeciwkrzepowymi z grupy doustnych antykoagulantów. Czas APTT służy do oceny wewnątrzpochodnego szlaku krzepnięcia i zależy od czynników: II, V, VIII,

IX, XI, XII i fibrynogenu. Badanie to wykonuje się w celu diagnostyki skaz krwotocznych, niedoborów czynników krzepnięcia oraz zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC) [13].

### **Rośliny wpływające na procesy hemostazy**

Rozwój w dziedzinie medycyny i farmacji, odkrycie nowych grup leków syntetycznych i wprowadzenie ich do lecznictwa spowodowały, że wiek XX stał się czasem odejścia od leków roślinnych. Obecnie na nowo poszukuje się nowych substancji pochodzenia roślinnego, które mogłyby być alternatywą dla leków syntetycznych lub stanowić prototypy do otrzymania leków na drodze chemicznej na skalę przemysłową. Szacuje się, że co roku na całym świecie wydaje się około 60 bilionów dolarów na poszukiwanie nowych substancji roślinnych o działaniu leczniczym. W przypadku roślin wpływających na procesy krzepnięcia, odkrycie nowych substancji i ich mechanizmów działania mogłoby mieć ogromne znaczenie w profilaktyce i leczeniu groźnych powikłań zakrzepowych. Tylko w ciągu ostatnich 20 kilku lat w literaturze światowej opisano 136 różnych substancji roślinnych, które wykazują właściwości antykoagulacyjne lub przeciwpłytkowe o różnej sile aktywności [14]. Większość roślin leczniczych ma hamujący wpływ na procesy krzepnięcia krwi a wśród metabolitów roślinnych o działaniu antykoagulacyjnym i przeciwpłytkowym wymienia się m.in. alkaloidy, kumaryny, ksantony, antrachinony, flawonoidy, stilbeny i naftaleny [2].

### **Rośliny o działaniu pro-zakrzepowym**

Rośliny o działaniu nasilającym procesy krzepnięcia stanowią nieliczną grupę i należą do nich surowce garbnikowe, wyciąg z kilku roślin występujący pod nazwą Ankaferd Blood Stopper® i niektóre glikokonjugaty. Właściwości hemostatyczne garbników wynikają z ich właściwości ściągających (*adstringentia*) i koagulujących białko. Skoagulowane białko tworzy na powierzchni błon śluzowych rodzaj ochronnej powłoki, która chroni przed drobnymi krwawieniami i działa przeciwzapalnie. Właściwości garbników wykorzystuje się w preparatach do stosowania zewnętrznego w przypadku leczenia małych ran, drobnych krwawień z odbytu, w chorobie hemoroidalnej, przy lekkich oparzeniach i odleżynach [9]. Garbniki mają również zdolność aglutynacji czerwonych krwinek [6]. W zastosowaniu wewnętrznym garbnik wykorzystuje się do leczenia krwawień z przewodu pokarmowego oraz krwawych biegunk. Do surowców garbnikowych należą m.in. kora dębu *Quercus cortex*, kłącze



pięciornika *Tormentillae rhizoma*, dębianka *Galla*, kłącze wężownika *Bistor-tae rhizoma*, korzeń rzewienia *Rhei radix*, liść orzecha *Juglandis folium*, liść szalwii *Salviae folium*, liść oczaru *Hammamelidis folium*, owoc i liść borówki *Myrtilli fructus et folium* [6]. Należy wspomnieć, że surowce garbnikowe są również składnikami tradycyjnych mieszanek ziołowych stosowanych w schorzeniach kobiecych z nadmiernymi krwawieniami miesięczkowymi. Oprócz surowców garbnikowych w mieszankach występują często inne surowce, których mechanizm działania nie jest do końca wyjaśniony i nie wiadomo, które substancje roślinne są odpowiedzialne za hamowanie krwawień. Nie wiadomo czy efekt hamowania krwawienia wynika z wpływu na poziom hormonów płciowych, czy bezpośredniego na mięśniówkę macicy, lub może jest jeszcze inny mechanizm. Jeszcze bardziej interesujący jest fakt, że niektóre z tych roślin np. krwawnik pospolity *Achillea millefolium*, jasnota biała *Lamium album*, malwa czarna *Althea rosea* są stosowane w tradycyjnych mieszankach ziołowych zarówno przy zbyt obfitych jak i zbyt skąpych krwawieniach miesięczkowych. Również tradycyjne wykorzystanie skrzypu polnego *Equisetum arvense* L. jako środka hamującego krwawienia nie zostało wyjaśnione ani potwierdzone w badaniach naukowych, a niektóre badania wskazują na działanie odwrotne skrzypu czyli antyagregacyjne [10].

### **Tasznik pospolity**

Jedną z roślin tradycyjnie stosowanych jako *haemostaticum uterinum* czyli hamującą krwawienia maciczne jest tasznik pospolity *Capsella bursa pastoris* L. z rodziny kapustowatych – *Brassicaceae*. Surowcem leczniczym jest ziele tasznika *Herba Bursae pastoris*, które nie występuje w Farmakopei Europejskiej, ale posiada monografię EMA. Wg EMA ziele tasznika zawiera flawonoidy (kwercetyna, kemferol, diosmetyna, tricyna, luteolina, hesperydyna) i ich pochodne glikozydowe (m.in. rutyna, diosmina, hesperydyna). Do ważnych związków tasznika należą: aminy biogenne (cholina (ok. 1%), acetylocholina, tyramina, histamina), aminokwasy tj. prolina, walina, tyramina; fenolokwasy (chlorogenowy, syringowy, wanilinowy); witaminy C i K, sole mineralne [9]. Wyciągi z ziela tasznika działają przeciwkrwotocznie i są stosowane w przedłużających się krwawieniach miesięczkowych, pomocniczo w krwawieniach macicznych, z przewodu pokarmowego i dróg moczowych [9]. Badano m.in. efekt po podaniu wodno-alkoholowego wyciągu z ziela tasznika u kobiet z nadmiernymi krwawieniami miesięczkowymi (HMB – ang. Heavy Menstrual Bleeding). Były to randomizowane badania kliniczne z potrójną ślepą próbą, które wykazały silniejszy efekt zmniejszenia krwawień w grupie

kobiet po podaniu wyciągu z tasznika w porównaniu z grupą kontrolną. Naukowcy nie wskazują, które związki aktywne tasznika są odpowiedzialne za to działanie oraz podkreślają konieczność dalszych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania wyciągów z tasznika [11]. W Polsce na rynku farmaceutycznym są dwa preparaty zawierające jako jeden ze składników ziele tasznika i stosowane w nadmiernych krwawieniach miesięczkowych u kobiet: Hemorigen Femina (Herbapol Wrocław), Krople Kobiące (Bonimed).

### **Ankaferd Blood Stopper®**

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) to kilkuskładnikowy preparat wyprodukowany przez turecką firmę Ankaferd Health Products Ltd., zawierający w 100 ml preparatu suche wyciągi standaryzowane w ilościach: 5 mg wyciągu z ziela tymianku *Thymus vulgaris*, 9 mg wyciągu z liści lukrecji *Glycyrrhiza glabra*, 8 mg wyciągu z liści winorośli *Vitis vinifera*, 7 mg wyciągu z liści alpinii *Alpinia officinarum* i 6 mg wyciągu z korzenia pokrzywy *Urtica dioica*. Podstawowym mechanizmem działania ABS jest tworzenie sieci białkowej (haemostatic 'ABS web'), która dostarcza miejsca wiążące dla erytrocytów i powoduje ich natychmiastową agregację w czasie krótszym niż 1 s. ABS wpływa więc na fazy pierwotną i wtórną procesu krzepnięcia krwi bez wpływu na poszczególne czynniki kaskady krzepnięcia. Preparat dostępny jest w postaci ampulek, tamponów i atomizerów. Badania naukowe przeprowadzone w 2008 i 2009 roku potwierdziły efekt hemostatyczny po kilku sekundach od podania ABS u pacjentów z krwawieniami układu pokarmowego po podaniu endoskopowym [8].

### **Rośliny o działaniu przeciwzakrzepowym**

#### **Nostrzyk żółty**

Rośliną, której substancje stały się prototypem doustnych antykoagulantów jest nostrzyk żółty *Melilotus officinalis* L. Do odkrycia i opisanie związku odpowiedzialnego za właściwości hamujące krzepnięcie krwi doprowadziła zmiana polityki rolnej w USA i Kanadzie w latach 20. XX wieku. Dokonano wtedy zmiany paszy dla bydła co spowodowało epidemię zgonów zwierząt z powodu nieznaną chorobę krwotoczną [13]. Do lat 30. XX wieku nie znano substancji odpowiedzialnej za przyczynę zgonów zwierząt, dopiero badania przeprowadzone przez Cambella i Linka na Uniwersytecie w Wisconsin zaowocowały wyizolowaniem i określeniem budowy chemicznej czynnika znajdującego się w kiszonce zawierającej duże ilości zgniłego nostrzyka [9]. Związkiem tym okazał się dikumarol (3,3-metyleno-bis-(4-hydroksykumaryna), który

wkrótce udało się zsyntetyzować i który stał się prekursorem do otrzymania doustnych leków przeciwzakrzepowych tj. warfaryna i acenocumarol [13].

Nostrzyk należy do rodziny bobowatych (*Fabaceae*), surowcem farmakopealnym jest kwitnące ziele nostrzyka *Meliloti herba* (FP XI), które jest typowym surowcem kumarynowym. Wg EMA w świeżej roślinie znajdują się glikozydy kumarynowe czyli glikozyd kwasu kumarynowego i melilotozyd, które w trakcie suszenia surowca ulegają hydrolizie pod wpływem  $\beta$ -glukozydazy do nietrwałego kwasu kumarynowego. Kwas kumarynowy ulega laktonizacji do wolnej kumaryny, której zawartość w suchym surowcu sięga 0,9% [6], a wg Farmakopei Europejskiej powinna wynosić min. 0,3%. Inne pochodne kumarynowe występujące w surowcu to m.in.: melilotyna, skopoletyna, umbeliferon, kwas dihydrokumarynowy (kwas melilotowy) oraz dikumarol. Surowiec zawiera również saponiny triterpenowe typu oleanu, kompleks flawonoidów (glikozydy kemferolu i kwercetyny), alantoinę i kwas alantoinowy, fenolokwasy. Za charakterystyczny zapach kumarynowy suchego ziele, określanej też jako zapach siana odpowiada mieszanina około 80 różnych związków o charakterze alkoholi aromatycznych, ketonów, związków terpenowych i pochodnych fenolowych [6, 9].

Mechanizm działania przeciwzakrzepowego dikumarolu wynika z jego antagonizmu do witaminy K, przez co hamowane jest powstawanie w wątrobie pełnowartościowych czynników krzepnięcia: II, VII, IX, X oraz białek C i S [13]. Bez tych czynników krzepnięcia nie dochodzi do aktywacji płytek oraz wiązania jonów wapnia, w efekcie czego nie dochodzi do powstania trombiny oraz czopu hemostatycznego [15].

Obecnie ziele nostrzyka jest rzadko stosowane ze względu na łatwość przedawkowania i objawy toksyczne (ból głowy, nudności) oraz działanie hepatotoksyczne kumaryny [6]. W Polsce jest preparat zawierający w składzie ziele nostrzyka to Tabletki tonizujące (Labofarm), stosowany pomocniczo w leczeniu zaburzeń układu krążenia. Jako składnik mieszanek ziołowych ziele nostrzyka było stosowane w zakrzepowym zapaleniu żył, żylakowym zapaleniu podudzi, chorobie hemoroidalnej, zapaleniu naczyń chłonnych [9]. Miejscowo surowiec był stosowany jako *emolliens* czyli środek rozmiękczący w postaci *Emplastrum Meliloti* (FP XI) [6] na wrzody, czyraki i stany zapalne skóry [9].

### **Miłorząb dwukłapowy**

Jedną z najważniejszych i najlepiej przebadanych roślin o działaniu przeciwzakrzepowym jest miłorząb dwukłapowy *Ginkgo biloba* L., występujący

na stanowiskach naturalnych jedynie w południowo-wschodniej części Chin. Mimo, iż nie występuje on naturalnie w Japonii, często jest nazywany miłorzębem japońskim, ponieważ z Japonii w pierwszej połowie XVIII wieku po raz pierwszy trafił do Europy. Należy do rodziny miłorzębowatych (*Ginkgoaceae*) i jest jedynym przedstawicielem klasy *Ginkgopsida* z podgromady nagozalążkowych *Gymnospermae*. Miłorząb był od wieków stosowany w medycynie chińskiej, ale dopiero w latach siedemdziesiątych poznano lepiej jego właściwości. Farmakopealnym surowcem leczniczym jest liść miłorzębu *Ginkgonis folium* (FP XI), oraz suchy oczyszczony i kwantyfikowany wyciąg z liścia *Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum* (FP XI), a w Chinach i Korei Południowej również nasienie miłorzębu *Semen Ginkgonis* [4]. Liście miłorzębu zawierają kilka grup składników czynnych o różnorodnej budowie. Do najważniejszych zaliczyć należy diterpeny, seskwiterpeny oraz flawonoidy. Diterpeny miłorzębu czyli ginkgolidy A, B, C, J, M mają charakter laktonów a ich zawartość w liściach wynosi około 0,06%. Biologicznym produktem rozpadu ginkgolidów jest bilobalid o charakterze laktonu seskwiterpenowego, jego zawartość w liściach wynosi około 0,02% [6]. W grupie flawonoidów wyróżnić można pochodne kwercetyny, kemferolu, izoramnetyny oraz charakterystyczne biflawonoidy tj. amentoflawon, bilobetyna, ginkgetyna. Oprócz wymienionych grup składników liście miłorzębu zawierają również pochodne katechiny, proantocyjanidyny, sitosterol i kwasy tłuszczowe [9]. Wg raportu EMA w surowym wyciągu z *Ginkgo biloba* znajdują się związki z grupy alkilofenoli (m.in. kwasy ginkgolowe, ginkgol, bilobol), które są uznawane za potencjalne alergeny kontaktowe i posiadają właściwości toksyczne. Farmakopea Europejska określa maksymalną zawartość tych związków w wyciągach z miłorzębu na 5 ppm. Znajdujące się w obrocie farmaceutycznym wyciągi z liści miłorzębu są standaryzowane zazwyczaj na zawartość flawonoidów lub ginkgolidów, czasem też bilobalidu [6] i pozbawione kwasów ginkgolowych [9]. Najlepiej przebadanym wyciągiem z liści miłorzębu jest EGb 761 (*Ginkgo biloba extract* EGb 761, Rökan, Tanakan, Tebonin) opatentowany przez niemiecką firmę farmaceutyczną Dr Willmar Schwabe Pharmaceuticals (Drugs RD. 2003). Wg EMA EGb 761 jest to oczyszczony i kwantyfikowany suchy wyciąg z liści miłorzębu gdzie DER wynosi 35–67:1, a jako ekstrahent użyto 60% aceton (m/m). EGb 761 zawiera 24% glikozydów flawonowych (glikozydy kwercetyny, kemferolu, izoramnetyny), 6% laktonów terpenowych (2,8%-3,4% ginkgolidów A, B i C i 2,6–3,2% bilobalidu). Ilości ginkgolidu B i bilobalidu w całym wyciągu to 0,8% i 3%. Produkty lecznicze z EGb 761 trafiły na rynek

na początku lat 90., a w Niemczech są jednym z najczęściej polecanych przez lekarzy leków pochodzenia roślinnego [7, 16].

Ze względu na różnorodność substancji czynnych liście miłorzębu wykazują wielokierunkowe działanie. Ogólne działanie surowca można określić jako antyagregacyjne oraz nootropowe [6]. Flawonoidy liści miłorzębu hamują działanie hialuronidazy depolimeryzującej kwas hialuronowy (kemferol, biflawonoidy). Wpływa to na wzmocnienie tkanki łącznej, powoduje uszczelnienie śródbłonna naczyń krwionośnych (*vasoprotectiva*), dzięki czemu zmniejszają się przesięki, odczyny zapalne i obrzęki kończyn dolnych. Biflawonoidy rozszerzają naczynia krwionośne, poprawiają zaopatrzenie tkanek w tlen i działają antyoksydacyjnie. Laktony terpenowe, głównie bilobalid działa ochronnie na osłonki mielinowe [9]. Ginkgolidy powodują blokowanie kanałów dla jonów wapnia w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych szczególnie w mózgu, powodują rozszerzenie tych naczyń i lepsze ukrwienie mózgu i ślimaka w uchu wewnętrznym. Zapobiega to niedotlenieniu i apoptozie komórek mózgowych a właściwości te są wykorzystywane w leczeniu demencji starczej, szumów w uszach, zaburzeń równowagi i widzenia. Wychwytywanie przez składniki wyciągu  $\beta$ -amyloidu opóźnia rozwój zmian degeneracyjnych w przebiegu choroby Alzheimera [9].

Za działanie antyagregacyjne miłorzębu odpowiedzialne są przede wszystkim ginkgolidy A, B, C i J, które są antagonistami receptora PAF (ang. Platelet-Activating Factor), a najsilniejsze działanie antyagregacyjne wykazuje ginkgolid B [5]. Przeprowadzono również badania, które dowiodły, że podanie wyciągu EGb 761 powoduje u zdrowych osób hamowanie agregacji płytek poprzez zahamowanie kaskady kwasu arachidonowego i produkcji tromboksanu B<sub>2</sub> [7]. W badaniach z użyciem bogatopłytkowego osocza ludzkiego oraz wyizolowanych płytek krwi po podaniu wyciągu z miłorzębu nastąpiło zahamowanie aktywacji płytek zależnych od kolagenu i ADP oraz zahamowanie rozprzestrzeniania się płytek na powierzchni fibrynogenu. Badania te dowiodły, że kluczową rolę w zahamowaniu aktywacji płytek odgrywa wpływ wyciągu z miłorzębu na akt (kinaza B) i zahamowanie jej fosforylacji [16]. Istotny wpływ na działanie przeciwwakrzepowe wyciągu z miłorzębu mają jego właściwości antyoksydacyjne, wychwytywanie wolnych rodników i zmniejszenie stresu oksydacyjnego w przebiegu procesów krzepnięcia krwi [1].

*Pragnę wyrazić serdeczne podziękowania Pani Profesor Ilonie Kaczmarczyk-Sedlak za opiekę naukową, konsultacje i cenne uwagi, które przyczyniły się do powstania niniejszej pracy.*



## Literatura

- [1] Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T., Inhibitory Effect of the Leaf Extract of Ginkgo Biloba L. On Oxidative Stress-Induced Platelet Aggregation, *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1998, 46(6), s. 1243–1248.
- [2] Cordier W., Steenkamp V., Herbal remedies affecting coagulation: A review, *Pharmaceutical Biology*, 2012, 50(4), s. 443–452.
- [3] Ghalandari S., Kariman N., Sheikhan Z., Mojab F., Mirzaei M., Shahrahmani H., Effect of Hydroalcoholic Extract of Capsella Bursa Pastoris on Early Postpartum Hemorrhage: A Clinical Trial Study, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2017, 23(10), s. 794–799.
- [4] Kaczmarczyk-Sedlak I., Skotnicki Z., *Leksykon naturalnych surowców leczniczych*, Zielone Wydawnictwo, Kraków 2018, s. 152.
- [5] Koch E., Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: Considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts, *Phytomedicine*, 2005, 12(1–2), s. 10–16.
- [6] Kohlmünzer S., *Farmakognozja*, wyd. V, Warszawa 2017, s. 185–187, 214–215, 238–253, 335–336, 510–511.
- [7] Kudolo G., Wang W., Barrientos J., Elrod R., The Ingestion of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) Inhibits Arachidonic Acid-Mediated Platelet Aggregation and Thromboxane B2 Production in Healthy Volunteers, *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 2004, 4(4), s. 13–26.
- [8] Kurt M., Onal I.K., Akdogan M., Kekilli M., Arhan M., Sayilir A., Oztas E., Haznedaroglu I.C., Ankaferd Blood Stopper for controlling gastrointestinal bleeding due to distinct Benin lesions refractory to conventional antihemorrhagic measures, *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2010, 24(6), s. 30–384.
- [9] Lamer-Zarawska E., Kowal-Gierczak B., Niedworok J., *Fitoterapia i leki roślinne*, Warszawa 2014, wydanie I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 159–401.
- [10] Mekhfi H., El Haouari M., Legssyer A., Bnouham M., Aziz M., Atmani F., Remmal A., Ziyat A., Platelet anti-aggregant property of some Moroccan medicinal plants, *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 94(2–3), s. 317–322.
- [11] Naafe M., Kariman N., Keshavarz Z., Khademi N., Mojab F., Mohammadbeigi A., Effect of Hydroalcoholic Extracts of Capsella Bursa-Pastoris on Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Clinical Trial, *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2018, 24(7), s. 694–700.
- [12] Nowak P., Olas B., Wachowicz B., Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy, *Postępy Biochemii*, 2010, 56(3), s. 239–247.
- [13] Olszanecki R., Wołkow P., Jawień J., *Farmakologia*, wyd. II, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017, s. 458–477.
- [14] Pawlaczyk I., Tsirigotis-Maniecka M., Czerchawski L., Pilecki W., Saluk J., Wachowicz B., Bonarska-Kujawa D., Pyrkosz-Biaradzka K., Kleszczyńska H., Kuliczkowski W., Witkiewicz W., Gancarz R., Antykoagulanty pochodzenia roślinnego z perspektywą wykorzystania w leczeniu zakrzepic, *Przegląd Lekarski*, 2013, 70(3), s. 157–160.
- [15] Pleban E., Hemostaza – temat zawsze aktualny, *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*, 2015, 11(2), s. 166–176.
- [16] Shiyong Y., Yijia X., Peng Z., Chong L., Wuming H., Linchun L., Chunlai Z., *Ginkgo biloba* Extract Inhibits Platelet Activation via Inhibition of Akt, *Integrative Medicine International*, 2014, 1, s. 234–242.

Do cytowania:

Sopata K., Rośliny wpływające na procesy krzepnięcia krwi, *Herbalism*, 2021, 1(7), s. 59–72.