

Pierwiosnek nie tylko zwiastun wiosny!



artykuł do pobrania
www.lekwypolsce.pl

Monika Zielińska-Pisklak^{1,3}, Łukasz Szeleszczuk²

¹Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Wacław L. Kołodziejski

²Zakład Chemii Fizycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Iwona Wawer

³Apteka Wilanowska, Warszawa

Słowa kluczowe: Pierwiosnek lekarski, Pierwiosnek wyniosły, primulasaponina A, primulaweryna

Streszczenie

Pierwiosnek lekarski (*Primula officinalis* L.) oraz Pierwiosnek wyniosły (*Primula eliator* L.), są gatunkami występującymi powszechnie w Europie i Azji (również w Polsce). Zarówno korzenie, jak i kwiaty pierwiosnka należą do surowców bogatych w saponiny triterpenowe i glikozydy fenolowe. Preparaty z nich otrzymywane (odwary, wyciągi i nalewki) działają wykrztuśnie, przeciwbakteryjnie, grzybobójczo, przeciwzapalnie, napotnie, moczopędnie i spazmolitycznie. Z tego względu stosowane są do leczenia infekcji górnych dróg oddechowych, łagodzenia stanów zapalnych układu moczowego, w przebiegach oraz stanach wzmożonego napięcia nerwowego.

Key words: *Primula officinalis*, *Primula eliator*, primulasaponin A, primulaverin.

Abstract

Primula officinalis and *Primula eliator* are the species which grow commonly in Europe and Asia (also in Poland). Both roots and flowers of *Primula* belong to rich sources of triterpenoid saponins and phenolic glycosides. Their preparations (decoctions, extractions and tinctures) demonstrate expectorant, antibacterial, fungicidal, anti-inflammatory, diaphoretic, diuretic and spasmolytic actions. On that account, they are used to heal upper respiratory tract infections, inflammatory conditions of the urinary system, colds and dysfunctions of nervous system.

Wprowadzenie

Większości z nas pierwiosnek kojarzy się głównie z rośliną, której złociste kwiaty są jedną z oznak nadchodzącej wiosny. Mało kto wie, że poza walorami estetycznymi pierwiosnek posiada szeroki wachlarz właściwości leczniczych. Tymczasem jest on ziołem od stuleci stosowanym z powodzeniem w medycynie ludowej m.in. jako środek wykrztuśny, wzmagający wydzielanie śluzu w górnych drogach oddechowych, rozrzedzający zalegającą wydzielinę, łagodzący nieżyty nosa i gardła, a także stany zapalne krtani i oskrzeli połączone z suchym, uporczywym kaszlem. Pierwiosnek lekarski (*Primula officinalis* L.), zwany inaczej wiosennym (*Primula veris* L. – z łac. „pierwszy na wiosnę”), podobnie jak spokrewniony z nim pierwiosnek wyniosły (*Primula eliator* L.),

należy do rodziny pierwiosnkowatych (*Primulaceae*). Oba wspomniane, objęte ochroną, gatunki występują powszechnie w Europie i Azji na obszarach o klimacie umiarkowanym [1]. W Polsce rosną głównie na nizinach, ale można spotkać je również na Pogórzu Karpackim.

Pierwiosnek jest rośliną wieloletnią (byliną) o krótkim kłacu z licznymi korzeniami. Charakteryzuje się bezlistną, gęsto owłosioną łodygą (wys. do 40 – 50 cm) zakończoną baldaszkciem kwiatów. Liście, zebrane w gęstą rozetę, są jajowate lub jajowato-eliptyczne. Blaszka liściowa jest silnie pomarszczona, od spodu pokryta gęstymi, krótkimi włoskami. Na szczycie pędu występują złocistożółte, pięciokrotne, zrostopłatkowe kwiaty. Owoc stanowi niewielka, wydłużona torebka [2, 3, 4, 5].

Surowcem leczniczym są wysuszone kwiaty wraz z kielichami (*Primulae flos cum calycibus*) zbierane wiosną oraz wysuszone kłącza lub korzenie (*Primulae Radix*), które pozyskuje się jesienią wyłącznie z prowadzonych upraw.

Preparaty otrzymywane z kwiatu lub korzenia pierwiosnka (odwary, wyciągi lub nalewki) ze względu na właściwości sekretolityczne (upłynniające zalegającą wydzielinę) oraz sekretomotoryczne (pobudzające odruch kaszlu) wchodzi w skład mieszanek o działaniu wykrztuśnym i są stosowane głównie w nieżytach górnych dróg oddechowych, zwłaszcza przewlekłych (pomocniczo również w astmie). Warto pamiętać, że tym w przypadku przetwory z kwiatów pierwiosnka działają łagodniej niż preparaty otrzymywane z korzeni.

Pierwiosnek charakteryzuje się również słabym działaniem przeciwpalnym, napotnym, moczopędnym oraz uspokajającym. Z tego względu w medycynie ludowej stosowany jest także w: zaburzeniach nerwowych, bólach głowy, łagodzeniu stanów zapalnych dróg moczowych oraz przebiegniach [6,7,8,9].

Skład chemiczny surowca

Do głównych składników korzenia pierwiosnka, odpowiedzialnych za jego działanie farmakologiczne zalicza się [10,11,12]:

- *saponiny* (5-12%): prymulasaponina A, zwana także „kwasem prymulowym”, protoprymulagenina A, 28-dehydroprymulagenina A, prywero-genina A i B [13,14,15].
- *glikozydy fenolowe*: prymulaweryna (prymulawerozyd), prymweryna
- *olejek eteryczny* zawierający m.in. 4-metoksy- i 5-metoksylacylan metylu
- *cukry* m.in. arabinoza, sedoheptuloza, ksuloza, glukoza, galaktoza, ramnoza oraz kwas glukuronowy i wolemitol (alkohol cukrowy).

Kwiaty pierwiosnka charakteryzują się dość zbliżonym składem związków bioaktywnych, z tą różnicą, że:

- (I) są uboższe w saponiny,
- (II) zawierają dodatkowo sporą ilość flawonoidów oraz
- (III) występują w nich (w mniejszych ilościach) karo-

tenoidy, chinony (m. in. prymina [16]) i garbniki (m.in. epikatechina, proantocyjanidyna).

Do głównych flawonoidów występujących w kwiatach pierwiosnka zalicza się: apigeninę, izoramnetynę, kemferol, luteolinę, kwercetynę oraz ich glikozydy [17,18].

Działanie farmakologiczne

Aktywność farmakologiczna kwiatu i korzenia pierwiosnka jest bardzo złożona; poniżej przedstawiono najważniejsze, udokumentowane kierunki działania leczniczego omawianych surowców.

■ Działanie wykrztuśne

Działanie wykrztuśne preparatów pozyskiwanych z korzenia oraz kwiatu pierwiosnka wynika z obecności saponin triterpenowych. Mechanizm działania wspomnianych związków uwarunkowany jest przede wszystkim właściwościami sekretomotorycznymi. Polegają one na pobudzaniu odruchu kaszlu poprzez drażnienie zakończeń nerwów czuciowych w błonie śluzowej żołądka; pobudzenie to dochodzi do jąder nerwu błędnego (nervus vagus), co na drodze reflektorycznej (odruchowej) powoduje znaczne nasilenie wydzielania w obrębie dróg oddechowych. Preparaty zawierające pierwiosnek ułatwiają odkrztuszanie również poprzez właściwości sekretolityczne; polegają one na zwiększeniu wydzielania wody w oskrzelach, co prowadzi do upłynnienia zalegającej wydzieliny [19].

Działanie sekretomotoryczne wyciągu z kwiatu pierwiosnka było przedmiotem badań Chibanguza i współautorów. Podawali oni ekstrakt królikom obserwując znaczne zwiększenie produkcji wydzieliny w drzewie oskrzelowym. Efekt działania wyciągu z pierwiosnka był porównywalnie silny, co skutek wywołany bromheksyną i acetylocysteiną [20].

Skuteczność wyciągu z korzenia pierwiosnka w połączeniu z ekstraktem z ziela tymianku w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli była przedmiotem zainteresowania grupy naukowców pod kierownictwem Ernsta. Celem badania było porównanie aktywności preparatów ziołowych z lekami syntetycznymi. Pacjentów (7783 osoby!) podzielono na cztery grupy; pierwsza z nich (3139 osób dorosłych i 1490 dzieci) otrzymywała przez 10 dni preparat ziołowy Bronchisept (60 mg suchego ekstraktu

z korzenia pierwiosnka i 160 mg suchego wyciągu z ziela tymianku), druga (590 osób dorosłych i 479 dzieci) – była leczona ambroksolem, trzecia (1044 osób dorosłych i 299 dzieci) – dostawała N-acetylocysteinę, ostatnia (183 osoby dorosłe i 207 dzieci) – otrzymywała inne preparaty ziołowe m.in. ekstrakt z bluszczu. Wśród kryteriów, na podstawie których oceniano stan pacjentów były m.in.: (I) temperatura ciała, (II) nasilenie kaszlu w ciągu dnia (III) nasilenie kaszlu w nocy, (IV) ból w klatce piersiowej podczas odkrztuszania oraz (V) badanie osłuchowe przez lekarza. Dodatkowo odnotowywana była intensywność efektów ubocznych terapii, które dotyczyły głównie układu pokarmowego (podrażnienia, biegunki, nudności). Wyniki badań pokazały, że stosunek korzyść – ryzyko w przypadku mieszanki wyciągów z pierwiosnka i tymianku był największy (!) [21].

W 2005 roku Gruenwald i współautorzy przeprowadzili badanie randomizowane, z podwójnie ślepą próbą oraz placebo na pacjentach (150 osób) cierpiących na ostre, trwające od maksimum 48 godzin, zapalenie oskrzeli. Chorym podawano 1 ml preparatu Bronchicum pięć razy dziennie (co odpowiadało dawce 0,2 g korzenia pierwiosnka). Zaobserwowano znaczną poprawę stanu leczonych pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej; co więcej efekt terapeutyczny był proporcjonalny do stanu zaawansowania choroby [22].

■ Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Zarówno aktywność **przeciwgrzybicza** preparatów pierwiosnka, jak i ich działanie przeciwbakteryjne, związane jest z obecnością w surowcu saponin triterpenowych. Posiadają one zdolność tworzenia kompleksów z ergocholesterolem występującym w komórkach grzybów. Powoduje to zwiększenie przepuszczalności ścian komórkowych i prowadzi do obumierania komórki. W swojej pracy z roku 1997 Dey i współautorzy opisują działanie przeciwgrzybicze występującej w pierwiosnku prymulasaponiny A; wykazywała ona szczególnie silną aktywność przeciwgrzybiczą w stosunku do *Candida albicans* [23], *Trichomonas maenagrophytes* oraz *Aspergillus niger* [24].

Działanie **przeciwbakteryjne** saponin triterpenowych obecnych w pierwiosnku ma znacznie

bardziej skomplikowany i nie całkowicie poznany mechanizm. Uważa się, iż mogą one działać bezpośrednio na błonę komórkową bakterii, gdzie łącząc się z lipidami, zwiększają przepuszczalność i w efekcie powodują zniszczenie komórki; z drugiej strony przypuszcza się, że saponiny mogą zwiększać wydzielanie lizozymu, który posiada działanie przeciwbakteryjne [25].

Wolters porównywał działanie grzybobójcze, grzybobójcze i przeciwbakteryjne trzydziestu leków ziołowych zawierających saponiny. Wśród badanych preparatów ekstrakt z korzenia pierwiosnka wiosennego należały do grupy wyciągów najsilniej hamujących wzrost grzybów patogennych. Działanie przeciwbakteryjne było w przypadku wyciągu z pierwiosnka nieco słabiej zaznaczone [26].

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa saponin wyizolowanych z pierwiosnka wyniosłego była również przedmiotem badań grupy pod kierownictwem Tschesche. Działanie przeciwbakteryjne wspomnianych związków było najsilniejsze w stosunku do gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) oraz pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*). W przypadku grzybów patogennych aktywność bójcza była najbardziej zaznaczona w stosunku do *Candida albicans* [27].

Działanie bakteriobójcze ekstraktów: (I) eterowego, (II) etanolowego i (III) wodnego z kwiatów pierwiosnka było przedmiotem badań Basbulbul i współautorów. Wszystkie ekstrakty hamowały wzrost: *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* oraz *Pseudomonas fluorescens*. Najszerszym spektrum bakteriobójczym odznaczały się wyciągi: eterowy i wodny. Żaden z badanych ekstraktów nie hamował wzrostu *Staphylococcus aureus*, *Listeria sp.* oraz *Proteus sp.* [28].

W badaniach Margineanu i współautorów określono optymalny, dla działania grzybobójczego (w stosunku do *Candida albicans*), zakres stężeń saponin pochodzących z pierwiosnka jako 80 – 97 µg/ml. W porównaniu do typowego antybiotyku grzybobójczego, nystatyny, aktywność przeciwgrzybicza saponin okazała się słabsza [29].

Grupa naukowców pod kierownictwem Buechi badała aktywność **przeciwvirusową** mieszaniny saponin wyizolowanych z pierwiosnka lekarskiego. Największe zahamowanie wzrostu (89%)

zaobserwowano w przypadku wirusa grypy A2 (Japan) przy stężeniu 6,2 $\mu\text{g/ml}$ (w przeliczeniu na sumę saponin) [30].

■ Działanie przeciwzapalne

Uważa się, że za działanie przeciwzapalne wyciągów z korzenia i kwiatu pierwiosnka odpowiedzialne są trzy grupy związków bioaktywnych, są to: (I) salicylany (zawarte w olejku eterycznym), (II) flawonoidy (obecne tylko w kwiatach) oraz przede wszystkim (III) saponiny [31].

Mechanizm działania przeciwzapalnego saponin triterpenowych opiera się głównie na hamowaniu aktywności enzymów uczestniczących w reakcji zapalnej (m.in. fosfolipaza A₂, cyklooksygenaza, lipooksygenaza, syntaza tlenu azotu, elastaza). Ponadto omawiane związki zmniejszają wytwarzanie prostaglandyn oraz cytokin prozapalnych takich jak: czynnik martwicy guza (TNF- α), interferon (IFN- γ), interleukiny (IL). Prawdopodobnie saponiny mogą obniżać również aktywność bądź liczbę komórek uczestniczących w procesie zapalnym [19].

Aktywność przeciwzapalna salicylanów obecnych w olejku eterycznym pierwiosnka polega na inhibicji cyklooksygenazy prostaglandynowej (COX). W badaniach przeprowadzonych w 2000 roku przez Lohmanna i współautorów heksanowy wyciąg z korzenia pierwiosnka lekarskiego o stężeniu 50 $\mu\text{g/ml}$ hamował cyklooksygenazę typu 1 w 54%, natomiast typu 2 – w 66% [32].

Działanie przeciwzapalne flawonoidów obecnych w kwiatach pierwiosnka opiera się w głównej mierze na ich aktywności antyoksydacyjnej oraz na hamowaniu enzymów biorących udział w syntezie czynników prozapalnych (np. syntetaza prostaglandynowa) [33].

Nauert i współautorzy analizowali wpływ płynnych wyciągów z korzenia pierwiosnka i ziela tymianku na uwalnianie interleukiny – 8 zależne od lipopolisacharydu (LPS) *in vitro*. Stwierdzili, że pierwiosnek hamuje dużo silniej jej wydzielanie niż tymianek. Zaobserwowali również, iż efekt inhibicji wspomnianej interleukiny przez mieszaninę omawianych wyciągów był silniejszy od sumy wyników otrzymanych dla poszczególnych ekstraktów badanych oddzielnie (hiperaddycja) [34].

■ Działanie moczopędne

Mechanizm działania moczopędnego preparatów otrzymywanych zarówno z kwiatu, jak i korzenia pierwiosnka związany jest przede wszystkim z obecnością saponin triterpenowych. Wspomniane związki drażnią miąższ nerek powodując ich przekrwienie. W ten sposób nasilają filtrację w kłębuszkach nerkowych, co skutkuje zwiększeniem ilości przesączu, a w konsekwencji również – wydalanego moczu. [19].

Kwiat pierwiosnka działa silniej moczopędnie niż jego korzeń. Bardziej intensywne działanie diuretyczne jest w tym przypadku spowodowane obecnością w surowcu flawonoidów. Podobnie jak omówione powyżej saponiny, wspomniane związki nasilają przesączanie kłębuszkowe. Niektórzy autorzy uważają, że flawonoidy hamują dodatkowo resorpcję zwrotną w kanalikach dystalnych [33].

■ Działanie spazmolityczne

W przeciwieństwie do korzenia, kwiat pierwiosnka wykazuje umiarkowane działanie spazmolityczne, za które odpowiedzialne są głównie zawarte w nim flawonoidy. Achterrath-Tuckermann wraz ze współpracownikami w teście wykorzystującym chlorek baru jako czynnik wywołujący skurcz mięśni gładkich jelita krętego świnek morskich udowodnili, iż apigenina wykazuje działanie spazmolityczne około 10-krotnie słabsze od papaweryny [35].

Działanie spazmolityczne wykazują również zawarte w kwiatach pierwiosnka kwercetyna i kemferol. Przy zastosowaniu testu z wykorzystaniem acetylcholiny jako związku spazmogennego Trute i współpracownicy dowiedli, iż odpowiednio 54 g kwercetyny i 143 g kemferolu wykazują taką samą aktywność spazmolityczną jak 1 mg papaweryny [36]. Mechanizm działania spazmolitycznego omawianych flawonoidów jest złożony. Powodują one relaksację mięśni gładkich poprzez: (I) hamowanie napływu jonów wapniowych do komórek, (II) utrudnianie przechodzenia wapnia do reticulum sarkoplazmatycznego oraz (III) wchodzenie w interakcję z kompleksem wapń – kalmodulina [37].

■ Działanie napotne

Działanie napotne obserwuje się tylko w przypadku kwiatu pierwiosnka i jego preparatów. Za

tę aktywność farmakologiczną odpowiedzialne są obecne we wspomnianym surowcu flawonoidy. Mechanizm działania napotnego w tym przypadku polega na obniżeniu progu pobudzenia ośrodków termoregulacji, wskutek czego nawet niewielkie podniesienie temperatury ciała jest wystarczające do wywołania efektu pocenia się [38].

Dane toksykologiczne

Wysokie dawki pierwiosnka silnie podrażniają błonę śluzową żołądka i jelit, powodując nudności, wymioty i biegunkę. Z tego względu dawka jednorazowa doustna kwiatu nie powinna przekraczać 1 g, natomiast dobową – 2 – 4 g. W przypadku korzenia, ze względu na większą zawartość saponin, dawki są niższe i wynoszą odpowiednio: 0,2 – 0,5 g i 0,5 – 1,5 g [39,40].

Niektóre związki (chinony np. prymina) obecne w kwiatach pierwiosnka mogą, przy stosowaniu miejscowym (na skórę) preparatów, powodować alergie kontaktowe [16, 41].

Podsumowanie

Badania naukowe, dotyczące korzenia i kwiatu pierwiosnka lub związków z nich wyizolowanych, potwierdziły następujące kierunki działania farmakologicznego:

- wykrztuśne
- przeciwdrobnoustrojowe
- przeciwzapalne
- moczopędne
- spazmolityczne
- napotne

Z uwagi na udowodnione silne działanie wykrztuśne i przeciwzapalne, pierwiosnek może być z powodzeniem używany do leczenia nieżytów (zwłaszcza przewlekłych) przetyku, gardła, krtani, zatok i oskrzeli połączonych z suchym, uporczywym kaszlem oraz zalegającą, gęstą wydzieliną.

Ze względu na właściwości spazmolityczne może być stosowany jako środek wspomagający także w jednostkach chorobowych przebiegających ze skurczem mięśni gładkich np. astmie, stanach spastycznych przewodu pokarmowego, czy migrenowych bólach głowy.

Szerokie spektrum aktywności przeciwdrobnoustrojowej predestynuje pierwiosnek do leczenia

infekcji o podłożu bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym, co w połączeniu z działaniem moczopędnym sprawia, iż może być on stosowany również do leczenia stanów zapalnych układu moczowego.

Piśmiennictwo:

1. R. Haensel et al., Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 1994, wyd. VI.
2. Deutschlands Flora in Abbildungen (<http://www.biolib.de>).
3. Macku J., Krejca J., Atlas roślin leczniczych, 1989, wyd. III, 220.
4. Lewkowicz-Mosiej T., Leksykon roślin leczniczych, 2003, wyd. I, 212.
5. Van Wyk B.-E., Wink M., Rośliny lecznicze świata, 2004, wyd. I, 255.
6. Strzelecka H., Kowalski J. (red.), Encyklopedia ziołarstwa i ziołolecznictwa, 2000, wyd. I, 429.
7. Frohne D., Leksykon roślin leczniczych, 2010, wyd. I, 415.
8. Ożarowski A., Leksykon leków naturalnych, 1993, wyd. I, 154.
9. European Pharmacopoeia, 2002, wyd. IV, 321.
10. Samochowiec L., Kompendium ziołolecznictwa, 2002, wyd. II, 86.
11. Lamer – Zarawska E. et al., Fitoterapia i leki roślinne, 2007, wyd. I, 267.
12. Kohlman S., Farmakognozja, 2007, wyd. V, 331.
13. Morozowska, M., Vegetative development, flowering, fruiting and saponin content in cultivated cowslip (*Primula veris*) plants, *Herba Pol.*, 2004, 50, 28.
14. Wichtl M., Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, A Handbook for Practice on a Scientific Basis, 2004.
15. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, Assessment report on *Primula veris* L. and *Primula eliator* L. Radix, 2008.
16. Hausen B. M., On the occurrence of the contact allergen primin and other quinoid compounds in species of the family of Primulaceae. *Arch. Dermatol. Res.*, 1978, 261, 311.
17. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, Assessment report on *Primula veris* L. and *Primula eliator* L. Flos, 2008.
18. Barnes J. et al., Herbal medicines, 2007, wyd. III, 195.
19. Hostettmann K., Marston A., Chemistry and pharmacology of natural products: Saponins, 1995, 232.
20. Chibanguza G. et al., Zur Wirksamkeit und Toxizität eines pflanzlichen Sekretolytikums und seiner Einzeldrogen., *Drug. Res.*, 1984, 34, 32.
21. Ernst E., Maerz R., Sieder Ch., A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis, *Phytomedicine*, 1997, 4, 287.
22. Grünwald J. et al., Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis, *Arzneim Forsch/Drug. Res.*, 2005, 55, 669.
23. Sparg S.G. et al., Biological activities and distribution of plant saponins. *J. Ethnopharmacol.*, 2004, 94, 219.
24. Dey P. M., Harborne J. B., Methods in Plant Biochemistry, 1997, 436.
25. Helal R., Melzig M. F., In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysosomal activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci. Pharm.*, 2011, 79, 339.
26. Wolters, B., Die Verbreitung antibiotischer Eigenschaften bei Saponindrogen, *Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1966, 106, 1729.
27. Tschesche R., Wulff, G., Über die antimikrobielle Wirksamkeit von Saponinen. *Z Naturforsch.*, 1965, 20b, 543.
28. Basbülbul G. et al., Antimitotic and antibacterial effects of the *Primula veris* L. flower extracts, *Caryol.*, 2008, 61, 88.
29. Margineanu C. et al., Die Anticandida Wirkung der *Primula* Saponine, *Planta Med.*, 1976, 30, 35.
30. Büechi S., Antivirale Saponine. *Pharmakologische und klinische Untersuchungen.* *Dtsch Apoth. Ztg.*, 1996, 136, 89.
31. Dingermann Th., Loew D., *Phytopharmakologie*, 2003, 188.
32. Lohmann K., Reininger, E., Bauer, R. Screening of European anti-inflammatory herbal drugs for inhibition of cyclooxygenase-1 and 2. *Phyto-medicine Suppl.* II, 99, 2000.
33. Hoffman M., *Medical Herbalism: The Science and Practice of Herbal Medicine*, 2003.
34. Nauert Ch., Grünwald H.J., Wirksamkeit und Verträglichkeit flüssiger Darreichungsformen einer fixen Kombination von Thymian und Primula bei Kindern mit akuter Bronchitis. *Kongressband Phytopharmaka Phytotherapie.* Berlin, 2005, 31.
35. Achterath-Tuckermann U. et al., Pharmacological investigations with compounds of chamomile; V. Investigations on the spasmolytic effect of compounds of chamomile and Kamilliosan on the isolated guinea pig ileum, *Planta Med.* 1980, 39, 50.
36. Trute A. et al., In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*, *Planta Med.* 1997, 63, 125.
37. Józwiak S. et al., *Kwerceyna, Czynniki ryzyka*, 1999.
38. Bradley P.R., *British Herbal Compendium*, 1992, 1.
39. German Commission E Monograph on *Primula radix*, 1990.
40. ESCOP Monographs, 2003, wyd. II.
41. Fregert S., Hjorth N., The *Primula* allergen primin, *Contact Derm.*, 1977, 3, 172.

Adres Autorki:

dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak
e-mail: mpisklak@wum.edu.pl