

Ocena ryzyka wolnego hydrochinonu Pochodzi z folium *Arctostaphylos Uva-ursi* Preparaty ziołowe

Międzynarodowe czasopismo
toksykologiczne
32(6) 442-453 * Autor(zy)
2013 Przedruki i
zezwolenia: sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1091581813507721
ijt.sagepub.com
SAGE

Susana Garcia de Arriba¹, Belal Naser¹, i Klaus-Ulrich Nolte¹

Streszczenie

Uva-ursi folium (liść mącznicy lekarskiej) był tradycyjnie stosowany w leczeniu objawów infekcji dolnych dróg moczowych. Najbardziej reprezentatywnym składnikiem tego leku ziołowego jest arbutyna, która jest szybko wchłaniana w jelicie cienkim i ulega koniugacji wątrobowej, tworząc koniugaty hydrochinonu (HQ). Ponieważ wolny HQ ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa preparatu ziołowego, przejrzyliśmy opublikowane i nieopublikowane badania eksperymentalne i na ludziach, aby wyjaśnić niektóre nieaktualne założenia i poprzeć bezpieczeństwo terapeutycznych dziennych dawek ekstraktu z *Uva-ursi* folium. W szczególności przejrano dane dotyczące farmakokinetyki i narażenia ludzi na arbutynę i HQ. Zalecana terapeutycznie dawka dzienna ekstraktu z liści mącznicy lekarskiej dla ludzi (420 mg pochodnych hydrochinonu w przeliczeniu na bezwodną arbutynę) uwalnia wolny HQ w moczu przy maksymalnym poziomie narażenia 11 mg/kg masy ciała (mc.)/d. Za pomocą eksperymentalnej wartości poziomu bez obserwowanego efektu oszacowano dopuszczalną dzienną dawkę ekspozycji, poniżej której istnieje nieistotne ryzyko dla zdrowia ludzkiego dla wolnego HQ (100 mg/kg mc./d). Źródła dietetyczne arbutyny/HQ, które są regularnie spożywane przez ludzi przez długi czas, generują porównywalne poziomy ekspozycji na wolny HQ. Nie ma bezpośrednich dowodów dotyczących danych dotyczących ludzi, potwierdzających fakt, że wolny HQ powoduje drgawki, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność lub promowanie nowotworów u ludzi. Wolny HQ nie miał aktywności promującej karcynogenezę trzustki, pęcherza, żołądka lub wątroby. Podsumowując, w zalecanych warunkach stosowania folium *Uva-ursi* jest bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych.

Słowa kluczowe

Hydrochinon, liść mącznicy lekarskiej, *Arctostaphylos Uvae ursi* folium, arbutyna, potencjał rakotwórczy, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność

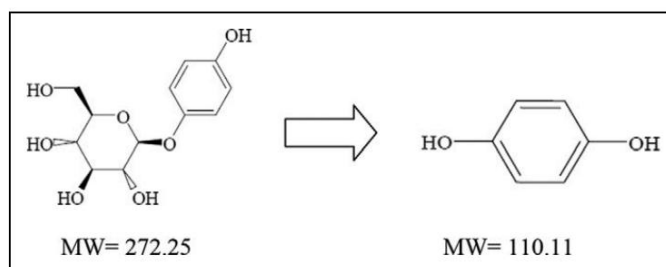
Wstęp

Arctostaphylos Uva-ursi folium (liść mącznicy lekarskiej) był tradycyjnie stosowany w celach leczniczych w Europie i Ameryce, szczególnie w leczeniu objawów infekcji dolnych dróg moczowych. Monografia Herbal Medicinal Products Committee (HMPC)¹ niedawno potwierdziła to tradycyjne zastosowanie.

Najbardziej reprezentatywnymi składnikami suszonych liści *Uva-ursi* są fenolowy glikozyd arbutyna i pochodna hydrochinonu (HQ; Rycina 1). Zawartość arbutyny w liściach zależy od pory roku, a także od rozmieszczenia geograficznego i waha się od 5% do 15% i do 10% według kilku autorów.¹⁻³ Preparaty lecznicze ziołowe z liści mącznicy lekarskiej zostały znormalizowane lub skwantyfikowane pod kątem zawartości arbutyny.¹⁻⁴

Chociaż arbutyna jest głównym farmakologicznie aktywnym składnikiem ekstraktu z liści mącznicy lekarskiej, badania eksperymentalne wykazały, że cały ekstrakt odpowiada za globalne działanie farmakologiczne. Liście *Uva-ursi* zawierają również niewielkie ilości wolnego HQ (<0,3%), inną pochodną HQ — glikozyd metyloarbutyny (do 4%),^{2,3} i flawonoidy, takie jak hiperozyd (0,8%-1,5%).

Ponieważ arbutyna rozkłada się, tworząc wolne HQ i glukozę, obawy dotyczące bezpieczeństwa wolnego HQ podniosły kwestię bezpieczeństwa preparatów ziołowych z liści mącznicy lekarskiej.^{1,5-8}



Rysunek 1. Struktura chemiczna arbutyny (A) i hydrochinonu (B).

Podejrzewano, że lek ten wywołuje przede wszystkim hepatotoksyczność, nefrotoksyczność i toksyczność dla innych narządów, a także genotoksyczność.

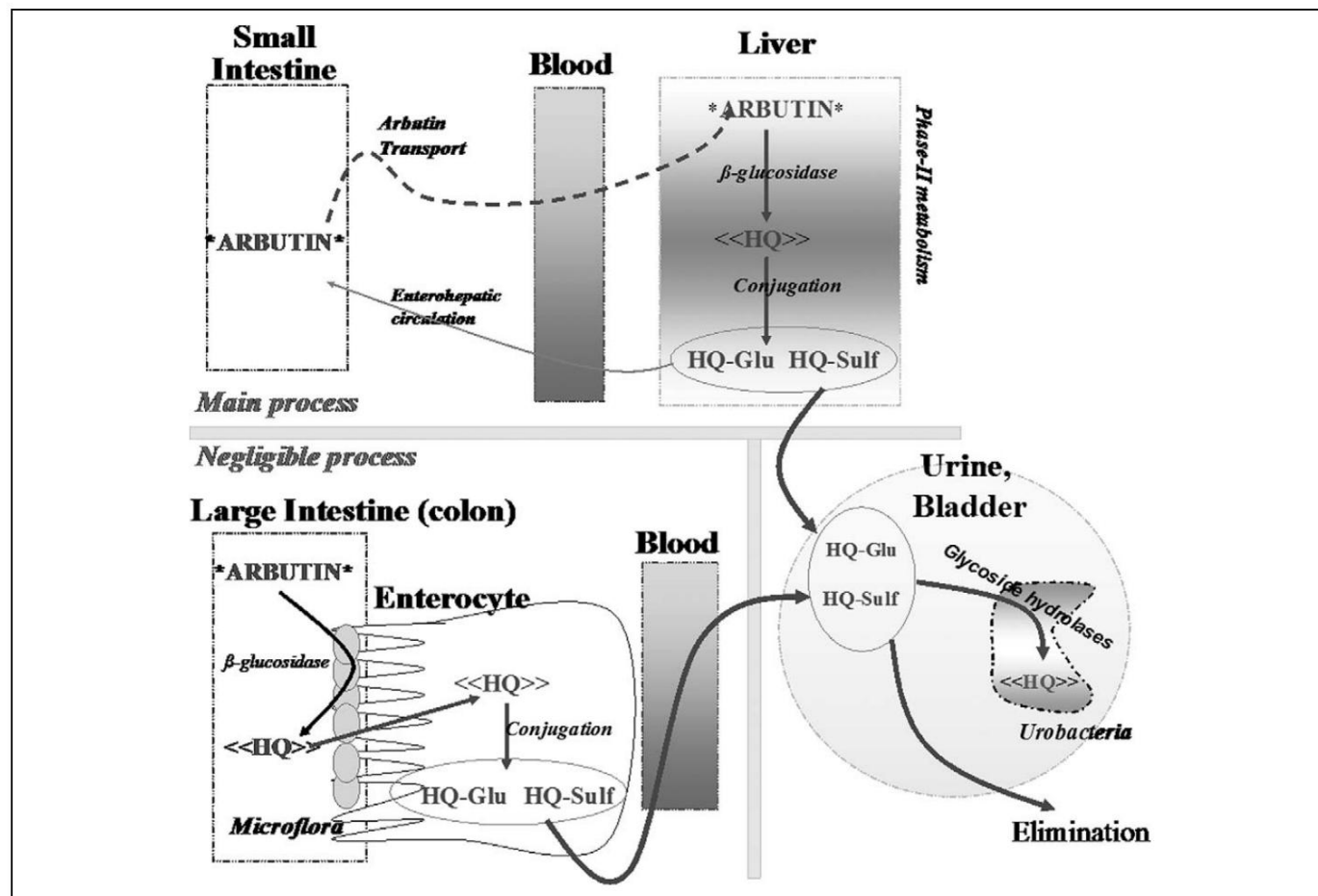
W niniejszym przeglądzie przeszukaliśmy opublikowane dane międzynarodowe, a także nieopublikowane dane producenta preparatów ziołowych

¹ Departament Spraw Regulacyjnych Sekcja Naukowa i Medyczna, Schaper & Bru ¨mmer GmbH & Co KG, Salzgitter, Niemcy

Autor do korespondencji:

Susana Garcia de Arriba, Schaper & Bru ¨mmer GmbH & Co KG, Bahnhofstr 35, D-38259 Salzgitter, Niemcy.

Adres e-mail: susana.garciadearriba@schaper-bruemmer.de



Rycina 2. Schematyczne przedstawienie profilu farmakokinetycznego dla arbutyny i hydrochinonu (HQ). HQ-Glu oznacza HQ-glukuronid; HQ-Sulf, HQ-siarczan. Oba koniugaty HQ znaleziono w wysokim stężeniu w moczu, a wolny HQ tylko w bardzo małym stężeniu lub w śladowych ilościach.⁹

preparatów zawierających liście mącznicy lekarskiej, aby wyjaśnić tę kwestię. Szczególną uwagę zwrócono na farmakokinetykę i metabolizm arbutyny oraz na to, czy jej drugorzędny metabolit, głównie wolna HQ, ma potencjał nefrotoksyczny, hepatotoksyczny lub rakotwórczy.

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem danych farmakologicznych i toksykologicznych: DIMDI, Medline, TOXLINE, ToxNet, HSDB, GENETOX, CCRIS, CHEMIDplus, CAS i RTECS.

Informacje uzyskano również z serii raportów technicznych Krajowego Programu Toksykologicznego (NTP), Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IAR), Międzynarodowego Programu Bezpieczeństwa Chemicznego (IPCS) oraz Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju/Danych Informacyjnych z Badań Przesiewowych (OECD/SIDS).

Szczególną uwagę zwrócono na monografię Europejskiej Współpracy Naukowej w zakresie Fitoterapii (ESCOP), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i HMPC dotyczące *Arctostaphylos Uva-ursi folium*.

Farmakokinetyka Arbutyny i HQ

W przeszłości bakterie jelitowe były uważane za odpowiedzialne za główny rozpad arbutyny, wytwarzając wolny HQ bezpośrednio w świetle jelita. Po wchłonięciu wolny HQ jest metabolizowany w wątrobie, tworząc koniugaty HQ, które były dalej

wydalane z moczem (Rysunek 2B). Jednakże udział bakterii w hydrolizie arbutyny w jelicie jest bardzo mały — ponieważ gęstość bakterii w jelicie cienkim człowieka jest bardzo niska, musiałaby ona dotrzeć do bardziej dystalnej części przewodu pokarmowego, okrężnicy, aby znaleźć większą gęstość bakterii.¹⁰ Ponadto, HQ znaleziono tylko w śladowych ilościach w zawiesinach kałowych w eksperymentach na zwierzętach.¹¹ Dlatego bakterie jelitowe nie mogą być odpowiedzialne za główny metabolizm arbutyny.

Arbutyna nie ulega hydrolizie w kwaśnym środowisku żołądka, dlatego in vivo dotarłaby do jelita cienkiego w stanie nienaruszonym. Dane eksperymentalne in vitro, jak również badania in vivo na szczurach i myszach wskazują, że arbutyna jest wchłaniana za pośrednictwem nośnika Na⁺/glukoza w jelicie cienkim, tak jak ma to miejsce u ludzi.^{9,13,14} Arbutyna (Rysunek 1A) w

organizmie ludzkim jest szybko wchłaniana w jelicie cienkim, a następnie metabolizowana w wątrobie (Rysunek 2). Zatem arbutyna jest najpierw deglikozytowana w wątrobie i natychmiast metabolizowana przez koniugację z kwasem glukuronowym lub siarczanem. Całkowite metabolity arbutyny (wolny HQ lub sprzężony HQ) są wydalone przez nerki i mocz.¹⁵⁻¹⁹ Do 85% arbutyny jest wydalone z moczem w postaci metabolitu HQ (glukuronid HQ i siarczan HQ), a tylko do 0,6% dawki zostało wydalone w postaci wolnego HQ. U ludzi większość zdrowych ochotników

Tabela 1. Parametry toksykologiczne wolnego hydrochinonu (HQ).20-24		
Toksykologia	Gatunek Dawka, mg/kg mc./d	
Ostra toksyczność doustna	Szczur	LD50: 298-390
	Mysz	LD50: 390-680
Powtarzająca się toksyczność doustna	Szczur	NOEL: < 25 (13 tyg.)
	Mysz	NOEL: < 25 (13 tyg.)
Toksyczność doustna dla reprodukcji	Szczur	NOEL: 150
Toksyczność rozwojowa/teratogenność (szczur):	Szczur NOEL od 100 do 300	
	Królik NOEL od 25 do 75	

Skróty: mc. – masa ciała; LD50 – dawka śmiertelna dla 50% populacji; NOEL – poziom, przy którym nie obserwuje się żadnych efektów.

przetestowano pod kątem pochodnej arbutyny, nie wykryto ilość wolnego HQ w moczu.15-19 Sama arbutyna nie została jednak zidentyfikowana w ludzkim moczu.12 Badania eksperymentalne11 i kliniczne12 , a także Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego20,21 i ocena toksykologiczna przeprowadzona przez NTP dla wolnego HQ22 potwierdziły, że HQ jest pozbawiony potencjału do akumulacji. Ilość wolnego HQ wykryta w tkankach, narządach, kościach itp. stanowiła mniej niż 2% całkowitej podanej dawki arbutyny/HQ. Rozległe sprzęganie i szybkie wydalanie, głównie z moczem, sugeruje, że wolny HQ jest skutecznie odtruwany.1,12,20 Dlatego też z całej dziennej dawki wyciągu z mącznicy lekarskiej

przyjmowanej, tylko część wolnego HQ utworzonego po metabolizmie w wątrobie i wydalonego z moczem powinna być brana pod uwagę pod kątem bezpieczeństwa, ponieważ tylko część niezmetabolizowanego HQ jest uważana za wolną do reagowania z organizmem ludzkim. Sprężone HQ glukuronid i siarczany, główne metabolity arbutyny powstające po doustnym podaniu ludziom ekstraktu z liści Uva ursi, nie są toksyczne.1

Narażenie człowieka na HQ i arbutynę

Produkty lecznicze ziołowe

Obecnie szacuje się, że preparaty ziołowe z folii Uva-ursi przeznaczone do użytku leczniczego zawierają od 23,5% do 29,3% pochodnych HQ w przeliczeniu na bezwodną arbutynę.1 Zalecana dzienna dawka dla dorosłych waha się od 200 do 840 mg pochodnych HQ na dobę w przeliczeniu na bezwodną arbutynę. Monografie Komisji E, WHO i ESCOP podają dawkę dzienną od 400 do 800 mg arbutyny dziennie podzieloną na 2, 3 lub 4 dawki w maksymalnym okresie leczenia wynoszącym odpowiednio 1 lub 2 tygodnie.2-4 Monografia WHO również zgadza się z tą dawką, chociaż nie określa czasu trwania leczenia.2 Badanie farmakokinetyczne testowało zgodny z HMPC ekstrakt z Uva-ursi u 12 zdrowych ochotników przy dawce dziennej 420 mg pochodnych HQ obliczonych jako bezwodna arbutyna.16 Badanie to wykazało, że 70% (n ¼ 11) przyjętej arbutyny zostało wydalone po 36 godzinach w postaci koniugatów glukuronidu i siarczanu z moczem. Średnio 0,99 mg wolnego HQ odzyskano w moczu zebranym po 36 godzinach.16 Spośród 11 ochotników, 6 nie wyeliminowało wolnego HQ z moczem.

Biorąc pod uwagę, że średnia objętość moczu wynosiła do 1500 ml/36 godzin w tym badaniu, poziom narażenia wątroby, nerek, pęcherza moczowego i innych narządów na wolny HQ oszacowano na około 0,66 mg/ml moczu. Zatem z terapeutycznej dawki 420 mg pochodnych HQ, obliczonej jako bezwodna arbutyna, tylko 0,99 mg wolnego HQ krążyłoby i było obecne w moczu, a zatem w kontakcie z organizmem ludzkim. Ta ilość wolnego HQ odpowiada poziomowi narażenia 11 mg/kg masy ciała (mc.)/d wolnego HQ (biorąc pod uwagę średnią masę ciała człowieka wynoszącą 60 kg).

Źródła żywności

Analiza źródeł HQ w żywności ujawniła znaczące ilości arbutyny, jak również wolnego HQ w licznych produktach spożywanych przez ludzi.12 Najwyższy poziom wolnego HQ (0,02-0,05 mg/g) stwierdzono w gruszkach. Najczęstsze narażenie na wolny HQ z pożywienia występuje podczas spożywania produktów pochodzących z pszenicy (0,2 mg/g), które są obecne w większości posiłków.

Jedna szklanka (200–300 ml) kawy i herbaty zawiera od 20 do 90 mg, a 1 szklanka czerwonego wina (250 ml) zawiera 562 mg wolnego HQ.12,21 Biorąc pod uwagę, że osoba o masie ciała 60 kg wypija średnio 2–3 szklanki kawy/ herbaty i 1 szklankę czerwonego wina dziennie, poziom narażenia na wolny HQ będzie się wahał odpowiednio od 0,66 do 4,5 mg/kg mc./d do 9,3 mg wolnego HQ/kg mc./d.

Dym z jednego papierosa bez filtra zawiera od 110 do 300 mg wolnego HQ.22 Biorąc pod uwagę, że średnia liczba wypalanych dziennie papierosów w Europie wynosi 18, dorośli byliby narażeni na stężenie wolnego HQ wynoszące od 33 do 90 mg/kg mc./d.

Eliminacja produktów HQ z moczem po spożyciu diety o niskiej lub wysokiej zawartości HQ (dawka 4 mg/kg wolnego HQ) została oceniona w badaniu klinicznym z udziałem 2 grup po 4 zdrowych ochotników. Wykryto większą szybkość wydalania produktów HQ z moczem po diecie o wysokiej zawartości HQ, przy czym zakres od 2,5 do 5,5 mg całkowitego HQ był wydany w ciągu 8 godzin po spożyciu posiłku o wysokiej zawartości HQ. Dlatego też ludzkie organy tej grupy były narażone na poziomy od 125 do 275 mg/kg mc./d. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u żadnego z ochotników.12 Należy zauważyć, że te pokarmy są spożywane kilka razy dziennie, a często przez całe życie,

bez powodowania obaw o bezpieczeństwo ani konieczności specjalnej kontroli lub regulacji.

Bezpieczne narażenie człowieka na wolny HQ w odniesieniu do dozwolonego dziennego narażenia i progów zagrożenia toksykologicznego Dozwolone dzienne narażenie (PDE) szacuje

dawkę, poniżej której istnieje nieistotne ryzyko dla zdrowia człowieka. Ta wartość jest dokładniejsza w szacowaniu ryzyka. Kilka poziomów bez obserwowanych efektów (NOEL) z powtarzanego podawania wolnego HQ w eksperymentach na zwierzętach jest określanych w badaniach toksyczności podostrej, przewlekłej i innych i są używane do obliczenia PDE (Tabela 1).

Na podstawie wartości NOEL określonej w 13-tygodniowym doustnym badaniu przewlekłym badanie toksyczności na szczurach (<25 mg/kg mc./d)21,22 i zgodnie z

Tabela 2. Dane dotyczące bezpieczeństwa preparatów Uva-ursi folium, stosowanych osobno (ekstrakt) lub w połączeniu (grzebień), w różnych wskazaniach urologicznych.

Odniesienie	Siegiers i in.16 Artykuł i in.		15	Beeko i in.29	Albrecht-Kreyes30	Larsson i in.31	Lenau i in.32
Liczba pacjentów	12	6	13/46	30	57	915	
Dawkowanie (dzienne)	Ekstrakt	Ekstrakt	Grzebień	Grzebień	Grzebień	Grzebień	
Ekstrakt	428 mg	250 mg	15 ml	3x5 ml	3 3 tabletki	150-300 mg	
Arbutyna		50 mg					
Czas trwania podawania	36 godz.	24 godziny	3 tygodnie	12 tygodni	4 tygodnie	6 tygodni	
Całkowite AE	0	0	0	3	0	32	
Dolegliwości żołądkowo-jelitowe				3		32 (3,4%)	

Skrót: AE, działanie niepożądane.

wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące ludzkiej PDE oszacowanie,25 współczynniki modyfikujące 5 do ekstrapolacji z od szczurów do ludzi, 10 ze względu na zmienność między osobnikami i 5 ze względu na 3-miesięczne badanie toksyczności na gryzoniach, PDE dla wolnego HQ ([25 mg/kg mc./dx 50 kg) / [5 10 5]) 5 mg/d dla osoby o masie ciała 50 kg lub 100 mg/kg mc./d można oszacować. Wartość ta jest 9 razy większa niż maksymalny poziom ekspozycji na wolny HQ w najgorszy scenariusz (11 mg/kg mc./d) po spożyciu terapeutycznej dawki dziennej dla człowieka (HDD; 420 mg arbutyny) ziołowego środka produkt leczniczy zawierający folium Uva-ursi.

W związku z tym poziom wolnej HQ produkowanej przez stosowanie zalecanej dziennej dawki (RDD) Uva-ursi folium wiąże się z nieznacznym prawdopodobieństwem wystąpienia jakiegokolwiek ryzyka toksykologicznego dla zdrowia ludzkiego.

Popierając ten niski poziom narażenia ludzi, HMPC Folium Uva-ursi wykazało, że stężenia osiągnięte w ludzkie ciało przez monografię Uva-ursi folium produkty są poniżej najbardziej konserwatywnych progów toksykologicznych wartość dopuszczalna (TTC) 1 mg/ml.1 Zgodnie z powyższym oświadczeniem stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania leczniczego wyciągu z liści mącznicy lekarskiej został uznany za korzystny w odniesieniu do deklarowanego wskazania i dawkowanie według niemieckiej Komisji E, HMPC, ESCOP i Monografie WHO na temat folium Uva-ursi.1-4

W Stanach Zjednoczonych ekstrakt z liści mącznicy lekarskiej jest stosowany jako antyseptyk i środek moczopędny w szerokiej gamie suplementów diety.26,27 Jednakże w Stanach Zjednoczonych dane te nie są wystarczająco wytrzymałe, aby mogły zostać zatwierdzone do sugerowanego zastosowania.28

Farmakologia bezpieczeństwa Free HQ

Do tej pory przeprowadzono kilka badań na ludziach, w których uczestniczyło więcej niż tysięcy ochotników, którym podawano produkty ziołowe zawierające wyciągi z liści mącznicy lekarskiej przez 3, 4, 6 lub 12 miesięcy miesięcy bez zgłaszania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AE) hepatotoksyczność, nefrotoksyczność lub inne (Tabela 2). Badania te nie były zgodne z Międzynarodową Konferencją ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produkty farmaceutyczne do stosowania u ludzi (ICH) stosowano w innym celu dawkowania i wymagały dłuższego okresu leczenia niż zalecany w monografii HMPC.1 Niemniej jednak badania te dostarczają informacji o bezpieczeństwie człowieka (Tabela 2).

W trakcie 12-tygodniowej terapii u 3 z 30 pacjentów wystąpiły objawy omdlenia dolegliwości żołądkowo-jelitowe, które nie zmuszały pacjenta do zrezygnowano z terapii.30 W sumie 46 pacjentów z problemami z układem moczowym zakażenia otrzymywały kombinację produktów ziołowych, w tym ekstrakt z liści mącznicy lekarskiej przez 3 tygodnie, a tylko 1 pacjent miał problemy żołądkowo-jelitowe.29 Dlatego tylko problemy żołądkowo-jelitowe w badaniach przeprowadzonych na ludziach zgłaszano takie skargi, nie ma dostępnych danych z badań przeprowadzonych na ludziach, które potwierdzałyby występowanie innych działań niepożądanych.33

Lenau i wsp.32 podali około 924 pacjentów z nadreaktywnym pęcherzem (z nietrzymaniem moczu z parcia lub bez) i leczonych je przez 1 i 5 tygodni z dawką 300 i 150 mg Uva-ursi folium wyciąg, odpowiednio. Tylko 3,4% pacjentów zgłosiło dolegliwości żołądkowo-jelitowe (32 AE).

Aktualny raport oceniający dołączony do HMPC monografia1 donosi, że chociaż w kilku książkach opisano obawy dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania liści mącznicy lekarskiej bez nadzoru wyciąg,7,34,35 nie ma żadnych raportów przypadków potwierdzających te obawy. U zwierząt toksyczność HQ została wykazana tylko przy bardzo wysokich dawkach.

Wpływ wolnego HQ na wątrobę

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u psów otrzymujących doustnie dawki 16 mg/kg przez 26 tygodni, 40 mg/kg mc przez 49 tygodni lub 16 mg/kg mc. przez 80 tygodni.36

Szczury narażone na 25 i 100 mg/kg mc. wolnego HQ dziennie przez W ciągu 13 tygodni nie stwierdzono hepatotoksyczności.23 Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego (IPCS)20 nie zgłosił eksperymentalnych lub dane kliniczne potwierdzające wpływ HQ na wątrobę. HQ uznano, że jest stosunkowo słabym induktorem ognisk zmienionych enzymatycznie w wątrobie szczura, gdy testowano go pod kątem promowania nowotworu aktywność w badaniu ogniska wątrobowego.20

Z wyjątkiem skutków dla oczu i skóry nie stwierdzono żadnych wyraźnie udokumentowane przypadki długotrwałego narażenia na HQ u ludzi.37 Nie zaobserwowano żadnych zmian hematologicznych ani w układzie moczowym u 2 ochotników płci męskiej przyjmujących dawki dzienne 500 mg HQ na dobę 2 miesiące lub u 17 ochotników płci męskiej i żeńskiej przyjmujących 300 mg/d HQ przez 5 miesięcy.22,37

Odosobnione doniesienia o przypadkach sugerują występowanie problemów zdrowotnych skutki bez żadnych konkretnych dowodów. Na przykład raport z Nowak5 opisał hepatotoksyczność u pracownika ciemnego pomieszczenia i przypisał to odkrycie wdychaniu „opary” HQ lub

Tabela 3. Badania epidemiologiczne w miejscu pracy z narażeniem na wolną HQ.37,41

Badanie	Liczba uczestników	Poziom ekspozycji HQ	Analiza danych	Wyniki
Sterner i in.42		Centrala powietrzna w ogniu do 30 mg/m3 Para BQ do 1 mg/m3	2 lata	50 przypadków urazów oczu Hematologia prawidłowa, bez objawów ogólnych zaobserwowane efekty
Friedlander i in.43	478 procesorów fotograficznych.	<0,01 mg/m3	30 lat	SMR-y <1 SIR1 Brak znaczącego wzrostu śmiertelności, nieobecność z powodu choroby lub nowotworu zakres
Pifer i in. 44	9 Eastman Kodak Kolorowy druk i Laboratoria przetwórcze 9000 pracowników zakładu	Nie, żaden		Zgłoszono 2 guzy ośrodkowego układu nerwowego Znacznie zmniejszona śmiertelność i choroby układu krążenia w porównaniu z ogólnym populacją w Tennessee SMR-y <1
Pifer i in.40	879 pracowników produkcji złotnictwa	Pył HQ od 0,1 do 0,6 mg/m3	50 lat	SMR dla wszystkich nowotworów <1 Brak istotnych różnic w umieralności od złośliwego lub niezłośliwego choroby. Zmniejszona czynność nerek i wątroby zachorowalność na raka
Nielsen i in.45	837 duńskich litografów, 200 praca z HQ	Nie, żaden	15 lat	Współczynnik sir ¼ 0,9 Pięć przypadków czerniaka złośliwego (SIR) ¼ 3,4), tylko 2 w kontakcie z HQ
Frysek i in.46	2646 pracowników w filmie obróbka filmów w Kalifornii laboratorium		40 lat	SMR ze wszystkich przyczyn zgonu ¼1,1 dla wszystkich nowotworów złośliwych łącznie ¼ 1,1 dla pojedynczych nowotworów złośliwych < 1 w przypadku nowotworów układu oddechowego ¼ 1,3 brak relacji ekspozycji

Skróty: CNS – ośrodkowy układ nerwowy; HQ – hydrochinon; SMR – standardowy współczynnik śmiertelności; SIR – standardowy współczynnik zapadalności.

"kurz". Dwa listy do redakcji krytykowały to założenie i wyjaśniono, że wolna siedziba główna była ledwo obecna, jeśli w ogóle, nie jest niestabilna, i że nie zarejestrowano żadnych danych mogących wskazywać na HQ, poza jej obecność w płynie rozwijającym większej ilości rozpuszczalników organicznych.38,39 Zatem HQ nie mogło mieć związku ze zgłoszoną hepatotoksycznością.

Badanie kohortowe przeprowadzone na 858 mężczyznach i 21 kobietach biorących udział w przeprowadzono ocenę całkowitej produkcji i użytkowania HQ śmiertelność i zgony związane z rakiem. Osoby te pracowały średnio 13,7 roku w pracach związanych z produkcją lub użytkowaniem HQ. Brak zgonów z powodu raka wątroby lub białaczki miało miejsce w tym czasie.40

Kilka badań epidemiologicznych dotyczących pracowników narażonych na HQ poprzez wdychanie lub kontakt skórny, pod warunkiem że nie dowody na toksyczne działanie ogólnoustrojowe, w tym hepatotoksyczność, długotrwałe narażenie zawodowe na HQ22,37,41 (Tabela 3).

W związku z tym nie wydaje się, aby istniały dane kliniczne, które by to wiązały hepatotoksyczność arbutyny lub wolnego HQ z diety lub ziół spożycie produktu. Większość publikacji dotyczących hepatotoksyczności HQ jest stara, nieaktualna lub błędnie zinterpretowana.1,22,37,47

Wpływ wolnego HQ na centralny układ nerwowy

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) został zaobserwowany jedynie obserwowane w przypadkach ostrego zatrucia u ludzi.20,21 Objawy, które są

Do objawów ostrego narażenia na substancje toksyczne należą drżenie, drgawki, nadpobudliwość i duszność.

U ludzi odnotowano zgon po spożyciu 3–12 g środków do wywoływania zdjęć zawierających HQ w stężeniach od 0,5% do 10% w połączeniu z innymi

rozsączalników organicznych toksycznych.21,24,37 W przeciwieństwie do tego, w badaniu kontrolowanym na ochotnikach ludzkich odnotowano spożycie od 300 do 500 mg HQ dziennie (5 do 8,3 mg/kg mc./d) przez okres od 3 do 5 miesięcy nie wywołać jakiegokolwiek obserwowalne zmiany patologiczne we krwi i moczu.20,21 Dawka ta jest 500-krotnie wyższa od dawki narażenia do siedziby głównej osiągnięto po terapeutycznym HDD produktu medycznego zawierający Uva-ursi.

W badaniach eksperymentalnych objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego obserwowano przy Dawki doustne HQ zbliżone do dawki śmiertelnej wynoszącej 50% (LD50). Powtórzyć dawkowanie w badaniach na szczurach i myszach powodowało drżenie i zmniejszało aktywność w dawkach 64 mg/kg i drgawki w dawkach 400 mg/kg.22,27,41,50 Efekty te były odwracalne po narażeniu zostało przerwane. Topping i in.48 stwierdzili, że wystąpiły drżenia w ciągu 1 godziny po podaniu dawki 64–200 mg/kg mc./d przez 13 dni tygodni bez zmian neuropatologicznych.

Doświadczalnie oszacowano wartość NOEL dla wszystkich efektów na ośrodkowy układ nerwowy w dawce 20 mg/kg mc./d.20,21,24

Wspierając niski poziom narażenia ludzi na wolny HQ, Monografia HMPC dotycząca liści Uva-ursi stwierdza, że

stężenia osiągane w organizmie człowieka przez monograficznie dostępne preparaty lecznicze na bazie roślin zielnych *Uva-ursi* folium są niższe od najbardziej konserwatywnej wartości TTC wynoszącej 1 mg/ml.¹

Wpływ wolnego HQ na aparat nerkowy Nefrotoksyczność

hydrochinonu została powiązana z obecnością koniugatów HQ-glutationu,⁴⁷ które wykryto u zwierząt po dootrzewnowej (ip)/podskórnej (sc) drodze wolnego HQ i w znacznie mniejszym stopniu (4% podanej dawki) po podaniu doustnym. Do tej pory jednak nie odnotowano obecności koniugatu HQ-glutationu w osoczu/moczu u ludzi po podaniu doustnym.^{1,11,22,37,47} DeCaprio³⁷ potwierdził, że po zwiększeniu dawki przyjmowanego wolnego HQ, wskaźniki wydalania metabolitu HQ z moczem były większe niż oczekiwano. Ponadto poziomy HQ w ludzkim

osoczu i moczu nie zostały zmienione po spożyciu 1000 mg acetaminofenu, co potwierdza ważny proces detoksykacji pochodnych HQ u ludzi. W grupie kontrolnej, u uczestników nienarażonych, średnia częstość oddawania moczu wynosiła 115,4 mg/h, a tło całkowitego stężenia HQ w innych badaniach wynosiło 1,2 mg/kg, co jest wartością podobną do wartości 0,6 mg/ml lub 4,2 mg/ml.³⁷ Peters i wsp.⁴⁹ przedstawiają dane z układu in vitro potwierdzające toksyczność koniugatów glutationu z tert-butylohydrochinonem dla nerek i pęcherza, ale nie przedstawiają dowodów na obecność koniugatów HQ-glutationu w ludzkim moczu lub osoczu po doustnym podaniu arbutyny ani na ryzyko toksyczności wolnego HQ u ludzi.

Chociaż stosowanie ekstraktów z mącznicy lekarskiej trwa już od kilku dziesięcioleci, nie zgłoszono żadnych przypadków nefrotoksyczności.^{22,37,41,47} W badaniach

eksperymentalnych po doustnym podaniu wolnego HQ toksyczność HQ w nerkach szczurów koncentrowała się w zewnętrznym pasie zewnętrznego rdzenia przedłużonego (OSOM), szczególnie w proksymalnych kanalikach nerkowych.^{22,50,51} Przeglądy literatury eksperckiej ponownie oceniły ognisko nefrotoksyczności w tym obszarze nerki i wyciągnęły wniosek, że HQ zaostrza przewlekłą postępującą nefropatię (CPN), spontaniczną chorobę związaną z wiekiem występującą głównie u samców szczurów, bez znanego odpowiednika u ludzi.^{22,37,41,47} Wspierając tę hipotezę, ponowna ocena danych histologicznych z badania NTP50 z 1989 r. wykazała, że stopień

CPN u samców szczurów F344 wzrósł po leczeniu HQ.²² Atypowe przerosty kanalików lub gruczolaki stwierdzono jedynie w obszarach o ciężkim lub końcowym stadium przewlekłej neuralgii poporodowej, a ich związek ze stopniem przewlekłej neuralgii poporodowej był statystycznie istotny.²²

Ponadto dwuletnie badanie żywieniowe (0,8% hydrochinonu w diecie) wykazało również hiperplazję kanalików nerkowych i gruczolaki związane z przewlekłą nefropatią pourazową u samców szczurów F344.⁵² U samic szczurów ciężkość przewlekłej nefropatii pourazowej była nieznacznie większa.

Hydrochinon podawany przez sondę żołądkową przez 6 tygodni w dawce 50 mg/kg mc. samcom szczurów F344 powodował uszkodzenie kanalików proksymalnych, co potwierdzało zwiększenie szybkości wydalania enzymów specyficznych dla uszkodzenia nerek.⁵³ Nie stwierdzono takiej toksyczności dla nerek.

obserwowano u samic szczurów. W tym badaniu nie zaobserwowano nefrotoksyczności u samców i samic szczurów Sprague-Dawley.

Topping i wsp.⁴⁸ potwierdzili różnice szczepów w podatności na toksyczność nerkową HQ po wielokrotnym podaniu doustnym przez sondę przez okres do 6 tygodni w dawkach do 50 mg/kg/d. Samce F344 wykazywały umiarkowanie zwiększone wskaźniki toksyczności nerkowej, podczas gdy samice szczurów F344 i Sprague-Dawley nie wykazywały dowodów nefrotoksyczności ani sygnałów histologicznych przy dawkach do 200 mg/kg/d.⁴⁸ Oceny ekspertów^{22,37,41,47} wykazały, że kilka związków

glutationu ma na celu bardzo specyficzny obszar nerki — zewnętrzny pas zewnętrznego rdzenia. Sugeruje to, że niegenotoksyczny tryb działania, który obejmuje zaostrenie spontanicznie występującej choroby nerek u gryzoni, CPN, wydaje się być najbardziej uzasadnionym powodem.

Ta choroba jest szczególnie widoczna u samców szczurów, a zatem jest specyficzna dla gatunku, a dowody są zgodne z brakiem jakichkolwiek przypadków u ludzi. Dlatego zwiększona częstość występowania gruczolaków kanalików nerkowych u samców szczurów otrzymujących dawkę HQ nie ma znaczenia dla ludzi.

Potencjał rakotwórczy wolnego HQ Dane z badań

eksperymentalnych W 2-letnim badaniu sondą,

w którym wolny HQ podawano w wodzie szczyrom F344/N (25 lub 50 mg/kg) i myszom B6C3F1 (50 lub 100 mg/kg), wskaźniki przeżywalności były niższe niż w grupie kontrolnej, a pewne dowody działania rakotwórczego zaobserwowano we wszystkich grupach z wyjątkiem samców myszy.^{50,51} U samców szczurów rozwinęły się gruczolaki komórek cewek nerkowych po podaniu dawki 25 mg/kg (4 z 55) i 50 mg/kg (8 z 55); u samic szczurów rozwinęła się białaczka jednojądrowa po podaniu dawki 25 mg/kg (15 z 55), 50 mg/kg (22 z 55), a u grup kontrolnych (9 z 55); u samic myszy rozwinęły się gruczolaki lub raki wątrobowokomórkowe po podaniu 50 mg/kg (16 z 55), 100 mg/kg (13 z 55) i kontroli (3 z 55).⁵¹ W 1995 roku Whysner i in.⁵⁴ przeanalizowali opublikowane dane dotyczące rakotwórczego potencjału HQ, w tym analizę gruczolaków nerek u samców szczurów F344 i ich

związek z obszarami samoistnej postępującej nefropatii. Autorzy doszli do wniosku, że chociaż HQ jest produktem metabolicznym benzeny, kilka linii dowodów sugeruje, że skutki doustnej ekspozycji na HQ znacznie różnią się od skutków benzeny. Na podstawie prawdopodobnych mechanizmów, poprzez które HQ może powodować guzy nerek u samców szczurów, uznali, że poziomy ekspozycji zawodowej na HQ nie powinny stanowić ryzyka nowotworu u ludzi.

Hard i wsp.⁵⁵ ponownie ocenili przekroje nerek z badania NTP50 z 1989 r.⁵¹ i ustalili, że wolny HQ nie powodował bezpośredniego rozwoju guza nerki, ale raczej zaostrza istniejącą CPN u samców szczurów otrzymujących duże dawki i stymulował proliferację komórek kanalików nerkowych w zaawansowanych stadiach CPN.⁵⁵ W swojej ocenie autorzy stwierdzili, że u 3 z 55 i 7 z 55 samców szczurów otrzymujących odpowiednio 25 i 50 mg/kg wolnego HQ rozwinęły się łagodne gruczolaki nerkowe. Ponadto w nerkach 2 z 55 i 11 z 55 samców szczurów (otrzymujących odpowiednio 25 i 50 mg/kg) stwierdzono 1 lub 2 ogniska atypowej hiperplazji kanalików.⁵⁵ Autorzy

odnotowano, że u samców szczurów otrzymujących niskie dawki wystąpiła nietypowa hiperplazja i łagodne gruczolaki, które nie były związane ze wzrostem CPN.⁵⁵

Ponieważ CPN jest spontaniczną, związaną z wiekiem chorobą nerek, która dotyka różne szczepy szczurów, ale nie ma odpowiednika u ludzi, autorzy sugerują, że ten mechanizm toksyczności HQ ma niewielkie znaczenie dla ludzi.^{55,56} Jeśli chodzi o potencjalne działanie rakotwórcze HQ i ryzyko dla ludzi, Whys-ner⁵⁴ i McGregor⁴⁷ doszli do wniosku, że HQ jest rakotwórczy tylko w kontekście końcowego stadium CPN, co nie ma znaczenia dla ludzi.^{47,54} Shibata i wsp.⁵² wystawiali samce i samice myszy B6C3F1 na działanie HQ poprzez dietę w stężeniach od 0% do 0,8% przez 96 tygodni. Dienne dawki były 10-krotnie i 15-krotnie wyższe niż te stosowane przez Kari i wsp.⁵¹ Częstość występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego wzrosła z 21% u samców kontrolnych do 47% u samców narażonych ($P < 0,05$), podczas gdy częstość występowania raka wątrobowokomórkowego nie uległa zmianie pod wpływem leczenia. W grupie kontrolnej u samic myszy nie zaobserwowano żadnego przypadku gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego, przy czym leczenie nie miało wpływu na wynik.

Mutagenne i genotoksyczne właściwości wolnego HQ są bezpośrednio związane z drogą narażenia.²² Chociaż większość badań in vitro była mutagennych, badania in vivo są generalnie negatywne, głównie z powodu szybkiej detoksykacji, z wyjątkiem sytuacji, gdy stosuje się podawanie pozajelitowe. Wiele badań wykazało tworzenie się adduktów DNA in vitro po narażeniu na wolny HQ. Podobne addukcje nie występują in vivo i prawdopodobnie nie są związane z toksycznością HQ.²² Zgodnie z NTP, drogi ip lub sc narażenia na HQ są uważane za niewłaściwe.²²

Pięć badań wykorzystywało drogę doustną do podawania HQ: test mikrojadek komórek szpiku kostnego myszy, w którym uzyskano słabą, nieznacznie pozytywną odpowiedź po podaniu pojedynczej dawki doustnej 80 mg/kg masy ciała. Pozostałe badania drogi doustnej nie wykazały znaczącego efektu. Obejmowały one test mikrojadek komórek szpiku kostnego myszy, w którym nie stwierdzono aktywności genotoksycznej po narażeniu na dietę zawierającą 0,8% wolnego HQ przez 6 dni; 2 (32) testy P-post-labeling, jeden z celami w gruczole Zymbal, wątrobie i śledzionie u szczurów Sprague-Dawley, a drugi z nerką jako celem u szczurów F344; a ostatni test doustny dotyczył adduktów 8-hydroksydeoksyguanozyny w DNA nerki szczura F344. Tak więc dowody na jakiegokolwiek działanie genotoksyczne in vivo są skąpe i nie zaobserwowano żadnego w nerkach.⁴⁷ Potencjał HQ do indukowania kowalencyjnych adduktów DNA w nerkach badano u samców i samic

szczurów F344 po podaniu 0, 2,5, 25 lub 50 mg/kg HQ przez sondę przez 6 tygodni.⁵³ DNA jądrowe wyizolowane z nerek analizowano za pomocą testu 32P-postlabeling. Przy 50 mg/kg u samców, ale nie u samic, zaobserwowano wzrost szybkości wydalenia N-acetylo-bD-glukozaminidazy, co wskazuje na uszkodzenie kanalików proksymalnych. Analiza preparatów DNA jądrowego za pomocą testu postlabeling wykazała, że HQ nie wytwarza kowalencyjnych adduktów DNA w nerkach samców i samic szczurów. English i in.⁵³ doszli do wniosku, że HQ wytwarza łagodne guzy w nerkach u samców szczurów F344 za pośrednictwem mechanizmu niegenotoksycznego.

Podsumowując, w długoterminowych eksperymentach z doustnym narażeniem na HQ odnotowano większą częstość występowania kilku nowotworów.

gryzonie. Tylko gruczolaki komórek kanalików nerkowych u szczurów wyraźnie zwiększają się w odpowiedzi na leczenie. Dlatego proponuje się, aby:

HQ wytworzyło gruczolaki nerkowe u samców szczurów F344, a te guzy powstają z obszarów spontanicznej CPN; stwierdzono, że sama nefropatia jest zwiększona przez HQ. Inne rodzaje guzów nie zostały potwierdzone jako przyczynowo związane z HQ wśród zgłoszonych biotestów.

U samca szczura F344, HQ podawany sam nie był reaktywny wobec DNA. HQ powodował zwiększoną proliferację nabłonka kanalików nerkowych, prawdopodobnie poprzez toksyczność związaną z tworzeniem koniugatu glutationu.

Za indukcję guza mogą odpowiadać koniugaty glutationu, a dokładna histologia pokazuje, że spośród kilku badanych związków glutationu najbardziej toksyczny jest 2,3,5-triglutation-S-yl hydrochinon, który atakuje bardzo specyficzny obszar nerki – zewnętrzny pas zewnętrznego rdzenia, podczas gdy gruczolaki związane z HQ są rozmieszczone bardziej losowo i występują zarówno w korze, jak i w rdzeniu.

Niegenotoksyczny, rakotwórczy sposób działania wiąże się z zaostreniem spontanicznie występującej choroby nerek u gryzoni, CPN. Choroba ta jest szczególnie powszechna u szczurów płci męskiej, a dowody potwierdzają brak porównania z ludźmi.

Chociaż HQ jest produktem metabolicznym benzenu, kilka linii dowodów sugeruje, że skutki doustnej ekspozycji na HQ znacznie różnią się od skutków benzenu. Na podstawie prawdopodobnych mechanizmów, za pomocą których HQ może powodować guzy nerek u szczurów płci męskiej, wszystkie przeglądy i raporty oceniające wykazały, że poziomy ekspozycji zawodowej na HQ nie są przewidywane jako ryzyko zachorowania na raka u ludzi.

Tak więc ten sposób działania karcynogenezy HQ ma niewielkie znaczenie dla ludzi.^{55,56} HQ jest rakotwórczy tylko w kontekście końcowego stadium CPN u szczurów, co nie ma znaczenia dla ludzi.^{22,47} Dlatego zwiększona częstość występowania gruczolaków kanalików nerkowych u samców szczurów otrzymujących dawkę HQ nie ma zastosowania do zdrowia ludzi.^{22,47,54}

Dane z badań na ludziach Ocena

ryzyka rakotwórczego HQ przeprowadzona przez IARC⁴¹ wykazała, że HQ nie jest klasyfikowany pod względem rakotwórczości dla ludzi (grupa 3).

Uważano, że istnieją niewystarczające dowody u ludzi i ograniczone dowody u zwierząt doświadczalnych dotyczące rakotwórczości HQ. Dlatego też konieczne były dyskusja i kilka specjalistycznych przeglądów.⁴⁷ Informacje epidemiologiczne pochodzą z 4 badań

kohortowych obejmujących narażenie zawodowe (Tabela 3).^{40,44-46} Kohorta litografów, z których 200 pracowało z HQ, miała nadmiar czerniaka złośliwego na podstawie 5 przypadków, ale tylko 2 z nich zgłosiło narażenie na HQ.⁴⁵

W badaniu procesorów fotograficznych liczba narażonych osób była niepewna, a liczba przypadków pojedynczych ognisk raka była niewielka. Biorąc pod uwagę ograniczenia statystyczne tych badań dla poszczególnych kategorii diagnostycznych nowotworów, nie są one uważane za dowód w odniesieniu do rakotwórczości HQ. Kohorta pracowników z potwierdzonym i długotrwałym narażeniem na HQ, podczas jego produkcji lub użytkowania, miała niskie wskaźniki zachorowań na raka w porównaniu z 2 populacjami kontrolnymi. Powód niższych niż oczekiwano wskaźników jest niejasny.⁴⁰ W grupie zajmującej się przetwarzaniem filmów wystąpiło znaczne zwiększenie liczby nowotworów złośliwych układu oddechowego wśród pracowników zajmujących się wywoływaniem, gdzie wystąpiło narażenie na HQ, a także inne substancje chemiczne.⁴⁶ Badania w Tabeli 3, obejmujące ponad 10 000 osób, nie dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko

zachorowania na raka z powodu narażenia na wolny HQ.^{40,42-46} Wszystkie standardowe

wartości względnego ryzyka były niższe niż 1 lub w najgorszym przypadku $\frac{1}{4}$. 1. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu w populacji narażonej na HQ jest mniejsze niż w populacji nienarażonej, a w najgorszym przypadku ryzyko jest takie samo w obu grupach.^{40,42-46}

Free HQ wywiera działanie ochronne przeciwko znanym czynnikom rakotwórczym

Dziewięć badań eksperymentalnych zbadało potencjał rakotwórczy HQ samodzielnie lub w połączeniu ze znanymi czynnikami rakotwórczymi, gdzie guzy były punktem końcowym eksperymentu (Tabela 4). W tych badaniach HQ podawano przez okres od 6 do 51 tygodni. Liczba zwierząt (szczurów lub chomików) w każdej grupie leczonej wahała się od 10 do 20.

Sam hydrochinon nie zwiększał częstości występowania nowotworów w badanych narządach (Tabela 4). Shibata i in.⁶⁵ również poparli założenie, że HQ nie wywołuje nowotworów żołądka.

Hydrochinon podawany po dawce początkowej nie zwiększał częstości występowania guzów pęcherza moczowego u szczurów wywołanych przez N-nitrozo-butylo-N-(4-hydroksybutylo)aminę^{57,62}; guzów tarczycy, płuc, nerek lub pęcherza moczowego u szczurów wywołanych przez N-nitrozo-bis(2-hydroksypropylo)aminę⁶¹; guzów przedłożdka u szczurów wywołanych przez N-metylo-N-nitro-N-nitrozoguanidynę⁵⁸; ani guzów trzustki u chomików syryjskich wywołanych przez N-nitrozo-(2-oksopropylo)aminę.⁶⁴

Oceniono również wpływ HQ na zmienione hepatocyty.⁵⁹ HQ podawany sam nie miał wpływu na ogniska g-glutamylotranspeptydazy w wątrobie szczurów poddanych częściowej hepatomii. W połączeniu z N-nitrozodietylaminą mnożenie ognisk nie było zwiększone, chociaż nastąpił wzrost powierzchni i objętości. Zatem HQ wykazał działanie ochronne na indukcję ognisk zmienionych w wątrobie po narażeniu na dietylnitrozaminę w połączeniu z częściową hepatektomią.⁵⁹

Williams i wsp.²³ potwierdzili działanie ochronne HQ na inicjujące efekty w wątrobie szczura działania rakotwórczego czynnika reaktywnego z DNA, 2-acetyloaminofluorenu (AAF), przy dawkach wynoszących od 25 do 100 mg/kg mc./d.

Samcom szczurów Fischer 344 podawano AAF i karmiono je codziennie do woli HQ w dawce około 25 i 100 mg/kg mc./d przez 13 tygodni, zaczynając 1 tydzień przed podaniem AAF

rozpoczęto. Szczury obserwowano codziennie, a masę ciała mierzono przed podaniem pierwszej dawki oraz w tygodniowych odstępach od tego momentu. Mierzono przyrost masy ciała w czasie, masę ciała oraz bezwzględną (mg) i względną masę wątroby. Pod koniec 13 tygodni mierzono addukty DNA ([³²P]-postlabeling), proliferację komórek (immunohistochemia antygenu jądrowego proliferujących komórek) i przednowotworowe ogniska zmian hepatocytarnych (HAF; immunohistochemia typu glutationu S-transferazy-łożyskowej). Nie zaobserwowano istotnych różnic w przyroście masy ciała ani masie wątroby. AAF wytwarzał addukty DNA wątroby, a przy niskiej dawce poziomy adduktu HQ stanowiły 90% poziomu dla samego AAF, podczas gdy przy wysokiej dawce addukty były zmniejszone o 33% ($P < 0,05$).

Ekspozycja na AAF spowodowała około 50% wzrost proliferacji hepatocytów, a obie dawki HQ zmniejszyły wywołane przez AAF wzrosty proliferacji o około 25%. Podobnie, wywołane przez AAF ogniska hepatocytarnych zmian dodatnich pod względem glutationowej formy S-transferazy-łożyskowej (GST-P) na cm2 tkanki wątroby zostały zmniejszone o około 50% w przypadku obu dawek HQ. Tak więc w warunkach tego eksperymentu HQ w dawce zarówno 25, jak i 100 mg/kg mc./d w diecie zmniejszyło wywołane przez AAF efekty inicjujące raka w wątrobie szczura.²³ Ponadto badania in vitro dostarczyły również informacji o braku potencjału rakotwórczego

HQ i przeciwproliferacyjnych efektach arbutyny.⁶⁶ W tym przypadku eksperymentalne

praca testowała wpływ arbutyny na proliferację komórek ludzkiego raka pęcherza moczowego TCCSUP. Arbutyna nie wykazywała żadnych cytotoksycznych efektów w komórkach TCCSUP przy stężeniach 500 mg/ml. Ponadto arbutyna znacząco zmniejszyła proliferację komórek TCCSUP w sposób zależny od stężenia i czasu (0-500 mg/ml). Ponadto analiza cyklu komórkowego wykazała, że arbutyna silnie zaburzała cykl komórkowy w sposób zależny od czasu. Analiza Western blot wykazała, że arbutyna doprowadziła do inaktywacji kinazy regulowanej sygnałem pozakomórkowym (ERK), o której wiadomo, że krytycznie reguluje proliferację komórek. Ponadto arbutyna wyraźnie zwiększyła ekspresję p21WAF1/CIP1 (p21), o której wiadomo, że jest silnie zaangażowana w regulację cyklu komórkowego. Dlatego badanie to sugeruje, że arbutyna hamuje proliferację komórek TCCSUP poprzez inaktywację ERK i regulację w górę p21.⁶⁶ Niedawno oceniono również wpływ arbutyny na tumorigenezę i poziom ekspresji genów w ludzkiej skórze z komórkami ludzkiego czerniaka

złośliwego A375.⁶⁷ Analiza mikromacierzy DNA dostarczyła różnicowego wzoru ekspresji genów w komórkach A375 leczonych arbutyną ze znaczącymi zmianami w 324 różnicowo ekspresjonowanych genach, zawierających 88 genów o podwyższonej ekspresji i 236 genów o obniżonej ekspresji. Ontologię genów różnicowo ekspresjonowanych genów sklasyfikowano jako należącą do składnika komórkowego, funkcji molekularnej i procesu biologicznego. Ponadto 4 geny o obniżonej ekspresji AKT1, CLECSF7, FGFR3 i LRP6 służyły jako geny kandydujące i korelowały w celu stłumienia procesów biologicznych w cyklu komórkowym progresji raka i w dalszych szlakach sygnałowych złośliwości tumorigenezy melanocytowej.⁶⁷

Podsumowując, HQ nie wykazało żadnej aktywności promującej karcynogenezę trzustki, pęcherza, żołądka i wątroby w większości badań. W żadnym z badań z HQ nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania

Tablica 47
podjęciu

Red.	Opisany	Badanie	(substancja)	Wprowadzenie	Wyniki
Miyata	Biokryzyna NS	0%-0,2% Względnie	hydroksybutyloamina (substancja)	Biokryzyna	Biokryzyna
Hirose	Biokryzyna NS-15	0%-0,06% Względnie	Nitro- Nitrozobutyloamina	Biokryzyna	Biokryzyna Biokryzyna
Stenius	Biokryzyna	Względnie	(substancja) Nitrozodietylamina	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Kamaguchi	NS-10	Względnie	(substancja) Nitrozobutyloamina	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Hasegawa	Biokryzyna NS-20	Względnie	Nitrozobutyloamina Nitrozobutyloamina	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Kurata	Biokryzyna NS-20	Względnie	Nitrozobutyloamina hydroksypropyloamina Względnie	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Dzaki	Biokryzyna NS-20	Względnie	Nitrozobutyloamina hydroksybutyloamina Względnie	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Williams	Biokryzyna NS-20	Względnie	Nitrozobutyloamina hydroksybutyloamina Względnie	Karcynogeneza	Karcynogeneza
Chomik	Biokryzyna NS-20	Względnie	Nitrozobutyloamina hydroksybutyloamina Względnie	Karcynogeneza	Karcynogeneza

wykryto złośliwy nowotwór związany z leczeniem. Jedyne stały nowotwór zaobserwowano w kanalikach nerkowych w gruczolaku komórkowym u samców szczurów F344. Mechanizm indukcji tego nowotworu nie ma żadnych konsekwencji dla ludzi.

Wnioski: Bezpieczeństwo terapeutycznego HDD ekstraktu z liści mącznicy lekarskiej (Uva-ursi Folium Extract) oparte na dowodach, implikacje dla zdrowia ludzi Nie ma dowodów na to, że wolny HQ uwolniony z terapeutycznego poziomu ekspozycji na ekstrakty z liści mącznicy lekarskiej (Uva-ursi Folium Extract) może wywierać hepatotoksyczność, karcynogenezę lub wywoływać drgawki u ludzi. Kwestie bezpieczeństwa dotyczące wolnego HQ były wielokrotnie wiązane z terapeutycznym zastosowaniem ziołowych produktów leczniczych zawierających arbutynę, co nie jest uzasadnione obecną wiedzą naukową.

Arbutyna spożyta oraz wolna HQ są w dużym stopniu metabolizowane i jedynie bardzo niewielki procent jest eliminowany w postaci wolnej HQ. Dlatego tylko ta wolna ilość HQ powinna być brana pod uwagę w dyskusji na temat obaw dotyczących bezpieczeństwa, ponieważ tylko niemetabolizowana i reaktywna część całkowitej arbutyny może wchodzić w interakcje z wątrobą, nerkami, pęcherzem i innymi ludzkimi narządami. Konjugat HQ nie jest reaktywny, nie jest toksyczny i jest wydalany z moczem bez wchodzenia w interakcje z żadnym narządem lub tkanką.

Źródła dietetyczne HQ/arbutyny, a także inne produkty, takie jak papierosy spożywane codziennie przez wielu ludzi, wykazały porównywalne lub nawet wyższe poziomy ekspozycji na wolny HQ niż na HDD ekstraktu z Uva-ursi folium zalecanego przez monografię HMPC. Należy zauważyć, że produkty te są spożywane wiele razy dziennie w ciągu całego życia przez wszystkie segmenty populacji.

Poziom wolnego HQ wytworzonego przez podanie terapeutycznego HDD oszacowano na około 11 mg/kg mc./d. Ten poziom ekspozycji stanowi 11% dawki PDE, poniżej której istnieje nieistotne ryzyko dla zdrowia ludzkiego.

Stymulację ośrodkowego układu nerwowego wykazano jedynie w dawkach zbliżonych do dawek śmiertelnych lub zatrujących. Nie znaleziono żadnych raportów przypadków z danymi na ludziach.

Toksyczność dla nerek, zwana nefrotoksycznością, odnotowano wyłącznie u szczurów, a kilka ocen tych badań wykazało, że nefrotoksyczność wykazana u szczurów nie ma zastosowania do ludzi.

Hepatotoksyczność została powiązana z wolnym HQ w przestarzałych publikacjach, które później były aktywnie krytykowane z powodu braku dowodów. Do tej pory nie znaleziono żadnych raportów dotyczących hepatotoksyczności u ludzi. Kilka badań epidemiologicznych dotyczących pracy, w tym ponad 10 000 pracowników narażonych na wolny HQ i inne rozpuszczalniki organiczne przez ponad 15 lat, nie wykazało żadnego występowania wzrostu nefrotoksyczności lub hepatotoksyczności. Badania te nie dostarczyły żadnych dowodów na zwiększone ryzyko zachorowania na raka z powodu narażenia na wolny HQ, podając standardowe wartości względnego ryzyka mniejsze niż 1 lub w najgorszym przypadku równe 1. W związku z tym, rak jest mniej prawdopodobny w populacji narażonej na HQ niż w populacji nienarażonej, lub w najgorszym przypadku ryzyko jest takie samo w obu grupach.

Dziewięć badań eksperymentalnych dostarczyło dowodów, że wolny HQ sam w sobie nie zwiększał częstości występowania guzów w pęcherzu moczowym, tarczycy, płucach, wątrobie, nerkach, przedłożdki i trzustce nawet po dawce inicjującej znanego czynnika rakotwórczego. W niektórych przypadkach zaobserwowano, że ma on znaczący efekt ochronny.

Podobnie jak w przypadku innych ziół leczniczych, zaleca się, aby ekstrakty z mącznicy lekarskiej spełniały wymogi jakościowe i wytyczne dotyczące dawkowania określone przez międzynarodowych ekspertów.

Podsumowując, w zalecanych warunkach stosowania wyciągi z Uva-ursi folium są bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu infekcji dolnych dróg moczowych. Stosowanie Uva-ursi folium w ziołowych produktach leczniczych ma długą tradycję.

Pomimo długotrwałego doświadczenia z ekstraktami z Uva-ursi folium, do tej pory nie opublikowano żadnego raportu przypadku dotyczącego toksyczności dla wątroby lub nerek, ani nie powiązano go z nowotworami u ludzi. Ponadto HQ nie wykazało żadnej aktywności promującej karcynogenezę trzustki, pęcherza, żóładka lub wątroby. W żadnym z badań eksperymentalnych z wolnym HQ nie wykryto zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych związanych z leczeniem.

Niemniej jednak najbardziej istotne monografie rozważają rezerwację pewnego poziomu obaw dotyczących bezpieczeństwa, ponieważ cały profil toksykologiczny wolnego HQ nadal nie jest w pełni znany. Z tego powodu uzasadnione są dalsze badania w tej dziedzinie.

Oświadczenie o konflikcie interesów Autorzy oświadczyli,

że istnieje(a) następujący potencjalny konflikt interesów w związku z badaniami, autorstwem i/lub publikacją niniejszego artykułu: autorzy pracują dla firmy farmaceutycznej Schaper and Bru "mmer GmbH & Co KG.

Finansowanie

Autorzy nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na badania, autorstwo i/lub publikację tego artykułu.

Odniesienia

1. Monografia ziołowa społeczności HMPC na temat Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng, folium. 3.03.2011. EMA/HMPC/573460/2009, Ostatnia aktualizacja 28.02.2012 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf. HMPC. Raport oceniający na temat Uvae ursi folium. EMA/HMPC/573462/2009. Dostęp 28 lutego 2012 r. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf.
2. KTO. Monografia Folium Uva ursi. 2004; tom. 2: 342-351. Dostęp 21 grudnia 2011 r. <http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s4927e/s4927e.pdf>.
3. ESCOP. Arctostaphylos Uvae ursi folium, liść mącznicy lekarskiej. Exeter, Zjednoczone Królestwo: ESCOP-Monographs; seria online. www.escop.com. ISSN 2221-9021. 2012: 1-6.
4. Komisja E: Monografia. Uvae ursi folium. Niemiecki Dziennik Federalny (Bundesanzeiger) Nr. 109, Kolonia 15.06.1994.
5. Nowak AK, Shilkin KB, Jeffrey GP. Zapalenie wątroby w ciemni po narażeniu na hydrochinon. Lancet. 1995;345(8958):1187.

6. Murray MT. Nowe problemy nadużywania antybiotyków. *Am J Nat Med.* 1997;4(5):5-12.
7. Barnes J, Anderson L, Phillipson D. Leki ziołowe: przewodnik dla pracowników służby zdrowia. 3. wyd. Londyn: Pharmaceutical Press; 2002:577-579.
8. Adesunloye BA. Ostra niewydolność nerek spowodowana lekiem ziołowym CKLS. *Am J Med.* 2003;9343(3):427-423.
9. Garcia de Arriba S, Stammwitz U, Pickartz S, Goclik V, Bodinet C, Nolte KU. Zmiany pH moczu nie mają wpływu na skuteczność folium Uvae ursi. [Anderungen des Urin-pH-Werts haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Uvae ursi folium] *Z Phytother.* 2010;31(2):95-97.
10. Williamson G, Day AJ, Plumb GW, Couteau D. Ludzkie szlaki metaboliczne dietetycznych flawonoidów i cynamonianów. *Biochem Soc Trans.* 2000;28(2):16-22.
11. English JC, Deisinger PJ. Metabolizm i dystrybucja hydrochinonu u szczurów Fischer 344 po podaniu doustnym lub skórny. *Toksykologia żywności.* 2005;43(3):483-493.
12. Deisinger PJ, Hill TS, English JC. Ekspozycja człowieka na naturalnie występujący hydrochinon pierścieniowy. *J Toxicol Environ Health.* 1996;47(1):31-46.
13. Burke V, Gracey M. Eksperymentalny model kandydozy przewodu pokarmowego. *J Med Microbiol.* 1980;13(1):103-110.
14. Lostao MP, Hirayama BA, Loo DDF, Wright EM. Fenyloglukozidy i kotransporter Na⁺/Glukozy (SGLT1): analiza interakcji. *J Membrane Biol.* 1994;142(2):161-170.
15. Artykuł DH, Koehler J, Franz G. Biodostępność preparatów leczniczych zawierających ekstrakt z liści *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) sprengl. (*Uvae ursi folium*). *Pharm Pharmacol Lett.* 1993;3:63-66.
16. Siegers CP, Siegers JP, Pentz R, Bodinet C, Freudenstein J. Metabolizm arbutyny z ekstraktów *Uva ursi* w badaniach humanPharm. *Praktyczne wskazówki, praktyczne porady, artykuły, artykuły*
17. Schindler G, Patzak U, Brinkhaus B i in. Wydalanie z moczem i metabolizm arbutyny po doustnym podaniu ekstraktu z *arctostaphylos uva ursi* w postaci tabletek powlekanych i roztworu wodnego u zdrowych ludzi. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(8):920-927.
18. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Wydalanie metabolitów arbutyny z moczem po doustnym podaniu ekstraktów z liści mącznicy lekarskiej. *Planta Med.* 2005;71(2):147-152.
19. Blaut M, Braune A, Wunderlich, Sauer P, Schneider H, Glatt H. Mutagenność arbutyny w komórkach ssaków po aktywacji przez bakterie jelitowe człowieka. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(11): 1940-1947.
20. IPCS. Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego. Kryteria zdrowia środowiskowego 157: Hydrochinon. Genewa: Światowa Organizacja Zdrowia; 1994.
21. IPCS. Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego. Health and Safety Guide 101: Hydroquinone. Genewa: Światowa Organizacja Zdrowia; 1996 Dostęp 21 grudnia 2011. <http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg101.htm#SectionNumber:2.5>. ISBN 92 4 151101 X.
22. Informacje pomocnicze NTP dotyczące oceny toksykologicznej przeprowadzonej przez Narodowy Program Toksykologiczny dla hydrochinonu, 2009 [CAS 123-31-9] Dostęp 21 grudnia 2011 r. http://ntp.niehs.nih.gov/NTP/Noms/Support_Docs/Hydroquinone_may2009.pdf.
23. Williams GM, Iatropoulos MJ, Jeffrey AM, Duan JD. Hamowanie indukcji acetyloaminofluorenu przez dietetyczny hydrochinon inicjacja karcynogenezy wątroby szczura. *Food Chem Toxicol.* 2007; 45(9):1620-1625.
24. OECD/SIDS Organization for Economic Cooperation and Development/ Screening Information Data (2002). Hydrochinon (nr CAS 123319) Publikacje UNEP, opublikowano w czerwcu 2002 r.
25. EMEA. Temat ICH Q3C (R4) Zanieczyszczenia: Wytyczne dotyczące rozpuszczalników resztkowych. Londyn: EMEA; 23 lutego 2009 r. CPMP/ICH/283/95.
26. American Botanical Council (ABC). 2000. *Uva Ursi leaf*. Fragment z *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs* (opublikowane w 1994). Adres internetowy: <http://www.herbalgram.org/iherb/expandedcommissione/he098.asp>. Dostęp 7 maja 2012.
27. Raport techniczny NTP na temat: Dokument przeglądu informacji chemicznych dla arbutyny (nr CAS 0.497-76-7) i ekstraktów z *Arctostaphylos uva-ursi*. Waszyngton, Departament Zdrowia i Opieki Społecznej, Public Health Service, Narodowe Instytuty Zdrowia, 2006 (seria raportów technicznych Narodowego Programu Toksykologicznego). Dostęp 21 grudnia 2011 r. <http://ntp.niehs.nih.gov/>.
28. Kodeks przepisów federalnych. Tytuł 21, tom 5. Tytuł 21–Żywność i leki. Rozdział I — Agencja ds. Żywności i Leków. Departament Zdrowia i Opieki Społecznej. Podrozdział D — Leki do stosowania u ludzi. CITE: 21CFR310.545. Dostęp 1 kwietnia 2013 r. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=310.545>. Ostatnia aktualizacja: 04/01/2013.
29. Beeko R, Schneider E.-M, Schneeberger W, Hesse A. Hańzefige Harnwegsinfekte: nur im Akutstadium Antibiotika. *Praxis Arztl.* 1983;35:2196-2197.
30. Albrecht J, Kreyes G. Langzeitbehandlung von Dauerkatheterpa-tienten: Chemoprophylaxe oder Phytotherapie? *Ekstra Urol.* 1988; 11(5):277-280.
31. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Profilaktyczne działanie *Uva-E* u kobiet z nawracającym zapaleniem pęcherza moczowego: wstępny raport. *Curr Ther Res.* 1993;53(4):441-443.
32. Lenau H, Hoxter G, Muller A, Maier-Lenz H. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cysto-Fink1 bei Patienten mit Reizblase und/ oder Harninkontinenz Therapiew. 1984;34:6054-59.
33. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. Leki ziołowe. Londyn: Pharmaceutical Press; 1996:258-259.
34. Hantschel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G, wyd. *Arctostaphylos*. W: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, wyd. 5. Berlin: Springer-Verlag; 1993;42(4):328-338, Drogen AD.
35. Schilcher H, Kammerer S, Wegener T. Leitfaden Phytotherapie, wyd. 4. Monachium: Urban Fischer; 2010:70-72.
36. Carlson AJ, Brewer NR. Badania toksyczności hydrochinonu. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1953;84(3):684-688.
37. DeCaprio AP. Toksykologia hydrochinonu – znaczenie dla narażenia zawodowego i środowiskowego. *Crit Rev Toxicol.* 1999;29(3):283-330.
38. O'Donoghue JL, Richardson DP, Dyer WM. Hydrochinon i zapalenie wątroby. *Lancet.* 1995;346(8987):1427-836.
39. Care GL. Ekspozycja w ciemni na hydrochinon. *Lancet.* 1996; 47(8994):121.
40. Pifer JW, Hearne FT, Swanson FA, O'Donoghue JL. Badanie śmiertelności pracowników zajmujących się produkcją i użytkowaniem hydrochinonu. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(4):267-280.
41. IARC. Hydrochinon. Światowa Organizacja Zdrowia, Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem 1999; 71 pt 2, 691-719. Dostęp

- 21 grudnia 2011 r. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/index.php>.
42. Sterner JH, Oglesby FL, Anderson B. Opary quinonu i ich szkodliwe skutki. *J Ind Hyg Toxicol.* 1947;29(2):60-73.
 43. Friedlander BR, Hearne FT, Newman BJ. Śmiertelność, zapadalność na raka i absencja chorobowa w procesorach fotograficznych: badanie epidemiologiczne. *J Occup Med.* 1982;24(8):605-613.
 44. Pifer JW, Hearne FT, Friedlander BR, McDonough JR. Badanie śmiertelności mężczyzn zatrudnionych w dużym zakładzie chemicznym w latach 1972–1982. *J Occup Med.* 1986;28(6):438-444.
 45. Nielsen H, Henriksen L, Olsen JH. Złośliwy czerniak wśród litografów. *Scand J Work Environ Health.* 1996;22(4):108-111.
 46. Fryzek JP, Chadda BK, Cohen SS i in. Retrospektywne badanie pracowników zajmujących się obróbką filmów. *J Occ Environ Med.* 2005;47(3):278-286.
 47. McGregor D. Hydrochinon: ocena ryzyka dla ludzi wynikającego z jego właściwości rakotwórczych i mutagennych. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37(10):887-914.
 48. Na czele DC, Bernard LG, O'Donoghue JL, English JC. Hydrochinon: badania toksyczności ostrej i podprzewlekłej ze szczególnym uwzględnieniem efektów neurobehawioralnych i nefrotoksycznych. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(1):70-78.
 49. Peters MM, Jones TW, Monks TJ, Lau SS. Cytotoksyczność i proliferacja komórek wywołane przez nefrokarcynogen hydrochinon i jego nefrotoksyczny metabolit 2,3,5-(tris-glutathion-S-yl)hydrochinolon. *Karcynogeneza.* 1997;18(12):2393-2401.
 50. NTP. Sprawozdanie techniczne na temat: badań toksykologicznych i karcynogenezy hydrochinonu (nr CAS 123-31-9) u szczurów F344/n i myszy B6C3f1 (badania sondą żołądkową). Waszyngton, Departament Zdrowia i Opieki Społecznej, Public Health Service, Narodowe Instytuty Zdrowia, 1989 (National toxicology program Techni-cal Report series, nr 366).42.
 51. Narodowy Program Toksykologiczny. Badania toksykologiczne i rakotwórcze NTP hydrochinonu (nr CAS 123-31-9) u szczurów F344/N i myszy B6C3F1 (badania sondą). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1989;366:1-248.
 52. Shibata MA, Hirose M, Tanaka H, Asakawa, E, Shirai T, Ito N. Indukcja nowotworów komórek nerkowych u szczurów i myszy oraz nasilenie rozwoju nowotworów hepatocytarnych u myszy po długotrwałym leczeniu hydrochinonem. *Jpn J Cancer Res.* 1991;82(11):1211-1219.
 53. English JC, Hill T, O'Donoghue JL, Reddy MV. Pomiar modyfikacji DNA jądrowego przez 32P-postlabeling w nerkach samców i samic szczurów Fischer 344 po wielokrotnych dawkach hydrochinonu podawanych sondą żołądkową. *Fundam Appl Toxicol.* 1994;23(3):391-396.
 54. Whysner J, Verna L, English JC, Williams GM. Analiza badań dotyczących tumorigenności wywołanej przez hydrochinon. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1995;21(1):158-176.
 55. Hard GC, Whysner J, English JC, Zang E, Williams GM. Związek guzów nerek u szczurów związanych z hydrochinonem z samoistną przewlekłą postępującą nefropatią. *Toxicol Pathol.* 1997; 25(2):132-143.
 56. Hard GC. Mechanizmy chemicznie indukowanego karcynogenezy nerek u laboratoryjnego gryzonia. *Toxicol Pathol.* 1998;26(1):104-112.
 57. Miyata Y, Fukushima S, Hirose M, Masui T, Ito N. Krótkoterminowe badanie przesiewowe promotorów karcynogenezy pęcherza moczowego u szczurów z jednostronnym podwiązaniem moczowodu, zainicjowanych N-butylo-N- (4-hydroksybutylo)nitrozoaminą. *Jpn J Cancer Res (Gann).* 1985;76(9):828-834.
 58. Hirose M, Yamaguchi S, Fukushima S, Hasegawa R, Takahashi S, Ito N. Promocja przez pochodną dihydroksybenzenu N-metylo- N0 -nitro-N-nitrozoguanidyny wywołanej karcynogenezą F344 przedłożądką szczura i gruczołów żołądka. *Cancer Res.* 1989;49(18): 5143-5147.
 59. Stenius U, Warholm M, Rannug A, Walles S, Lundberg I, Ho " gberg J. Rola wyczerpania GSH i toksyczności w rozwoju ognisk zmienionych enzymatycznie wywołanym hydrochinonem. *Karcynogeneza.* 1989;10(3):595-599.
 60. Yamaguchi S, Hirose M, Fukushima S, Hasegawa R, Ito N. Modyfikacja katecholem i rezorcyną karcynogenezy górnego odcinka przewodu pokarmowego u szczurów leczonych metylo-n-amylinitrozoaminą. *Cancer Res.* 1989;49(21):6015-5018.
 61. Hasegawa R, Furukawa F, Toyoda K i in. Hamujące działanie przeciwutleniaczy na karcynogenezę płuc wywołaną przez N-bis(2-hydroksypropylo)nitrozoaminę u szczurów. *Jpn J Cancer Res.* 1990;81(9):871-877.
 62. Kurata Y, Fukushima S, Hasegawa R i in. Relacje struktura-aktywność w promowaniu karcynogenezy pęcherza moczowego szczura przez przeciwutleniacze fenolowe. *Jpn J Cancer Res (Gann).* 1990;81(8):754-759.
 63. Okazaki S, Hoshiya T, Takahashi S, Futakuchi M, Saito K, Hirose M. Modyfikacja karcynogenezy wątroby i nerek przez katechol i jego izomery u szczurów poddanych wstępnemu leczeniu N-etylo-N-hydroksyetylonitrozaminą. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1993;13(3):127-137.
 64. Maruyama H, Amanuma T, Nakae D i in. Wpływ katecholu i jego analogów na karcynogenezę trzustki zapoczątkowaną przez N-nitro-sobis(2-oksopropylo)aminę u chomików syryjskich. *Karcynogeneza.* 1991;12(7):1331-1334.
 65. Shibata MA, Yamada M, Hirose M, Asakawa E, Tatematsu M, Ito N. Wczesne reakcje proliferacyjne przedłożądką i żołądka gruczołowego u szczurów leczonych pięcioma różnymi przeciwutleniaczami fenolowymi. *Karcynogeneza.* 1990;11(3):425-429.
 66. Li H, Jeong YM, Kim SY, Kim MK, Kim DS. Arbutyna hamuje proliferację komórek ludzkiego raka pęcherza moczowego TCCSUP poprzez regulację w górę p21. *Pharmazie.* 2011;66(4):306-309.
 67. Cheng SL, Liu RH, Sheu JN, Chen ST, Sinchaikul S, Tsay GJ. Toksykogenomika komórek ludzkiego czerniaka złośliwego A375 leczonych arbutyną. *J Biomed Sci.* 2007;14(1):87-105.