

Arnika góraska i jej znaczenie lecznicze w świetle badań naukowych

Mirosława Krauze-Baranowska¹, Katarzyna Kimel¹

¹Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Mirosława Krauze-Baranowska, Katedra i Zakład Farmakognozji z Ogrodem Roślin Leczniczych, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk, Polska; e-mail: krauze@gumed.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.10.11

Zaakceptowano: 2022.11.28


Opublikowano on-line: 2022.11.30

DOI

10.32383/farmpol/156952

ORCID

Mirosława Krauze-Baranowska

–  0000-0002-0344-7401

Katarzyna Kimel –  0000-0002-6112-4707

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Arnica montana and its medicinal value in the light of scientific research

Arnica montana is a plant that has been used in medicine for hundreds of years. Currently, it is used in phytotherapy as topical remedies (gels, ointments, liquids with extract from dried arnica flowers) and in homeopathy, in which oral application is also allowed (various dilutions of TM tincture from fresh *planta tota*).

The aim of this work was to summarize the literature data on the importance of arnica and its products in phytotherapy on the background of its homeopathic applications, considering the chemical composition, pharmacological and biological activity, mechanisms of action, and the results of clinical trials.

The results of biochemical and pharmacological research confirm the benefits of allopathic arnica products as anti-inflammatory agents. The mechanism of action is mostly based on the presence of two groups of biologically active substances: sesquiterpene lactones – helenalin, dihydrohelenalin, and their esters, as well as polyphenolic compounds that enhance their activity. Clinical trials confirm the efficacy of analyzed arnica products in the treatment of muscle-skeletal system disorders of various etiology, including both sports injuries and rheumatic disorders. Additionally, the therapeutic potential of arnica is also associated with other biological activities, especially anti-edema, anti-rheumatic, antioxidant, and beneficial influence on blood vessels. Recently published papers report also the promising potential of arnica in other indications, including the treatment of cutaneous leishmaniasis. The presented review of scientific reports indicates that *A. montana* products constitute a source of valuable biologically active compounds, and as a result, an effective remedy for inflammatory ailments of different etiology (sports injuries, rheumatic disorders). In addition to the well-established use of arnica as an anti-inflammatory agent, the results of recent years' research expand the therapeutic potential of the plant raw material with new possible applications and directions of action.

Keywords: biological activity, chemical composition, clinical trials, Arnica.

© Farm Pol, 2022, 78(9): 491–502

Historia zastosowań leczniczych *A. montana* L.

Kwiaty arniki mają zastosowanie w lecznictwie od wielu setek lat, w szczególności jako surowiec o działaniu przeciwzapalnym [1–4]. Jednak rośliny tej nie znali starożytni prekursorzy fitoterapii, Hipokrates czy Dioskurydes [2, 4]. Pierwsze informacje o wykorzystaniu arniki w lecznictwie przypuszczalnie pochodzą z XII w. Prawdopodobnie to właśnie ją mogła opisywać św. Hildegarda z Bingen w dziele *Physica*, pisząc: „kiedy między skórą a ciałem czleka wystąpią plamy i pęcherze, trzeba natenczas zagotowawszy w wodzie, ziele na rany ciepłe przykładać, a ów uleczon będzie”. Nie jest jednak jednoznaczne, że opis ten dotyczy arniki, gdyż autorka nie wymienia nazwy rośliny wprost, a używa nazwy „Wuntwurz” – ziele na rany. Wymieniane przez nią zastosowania pokrywają się jednak z tymi przypisywanymi arnicy. Należą do nich „zranienia zewnętrzne, wrzody, plamy i bąble pod skórą” [2]. Potwierdzona jest obecność arniki górskiej w medycynie ludowej co najmniej od XVI w. Jej stosowanie było zalecane w krwotokach, urazach tępych i zapalnych zmianach skórnych [2, 4]. Wskazania te wymieniane są między innymi w Zielniku Adama Lonitzera: „U Sasów używa go [tego ziele] gmin, gdy kto spadnie z wysoka albo inaczej przy pracy rany się nabawi” [2].

Oficjalnie do lecznictwa arnika została wprowadzona dopiero w XVIII w. Cenil ją między innymi niemiecki poeta Johann Wolfgang von Goethe, leczony wyciągiem z arniki u kresu życia w celu złagodzenia objawów zapalenia płuc [4]. Popularność surowca doprowadziła do wytrzebienia

zasobów naturalnych i przyczyniła się do obecnego statusu arniki górskiej jako rośliny narażonej na wyginiecie. Tradycyjne wskazania do jej stosowania obejmowały zarówno aplikację wewnętrzną, głównie w leczeniu gorączki, chorób płuc i układu sercowo-naczyniowego (m.in. tzw. „serce starcze”, zaburzenia krążenia), jak i zewnętrzną, w obrzękach i podskórnych wylewach spowodowanych urazami o różnym charakterze, m.in. wskutek uderzenia, skręcenia, zwichnięcia stawu itd.

Obecnie wiele tradycyjnych wcześniejszych wskazań do stosowania arniki górskiej jest utrzymywanych w zastosowaniu alopaticznym. Produkty lecznicze zawierające wyciągi z arniki są zalecane jedynie zewnętrznie w obrzękach, stanach zapalnych skóry, czyrączności, zapaleniu żył, schorzeniach reumatycznych, tępych urazach będących wynikiem stłuczeń, zwichnięć, złamań, a także jako przyspieszające wchłanianie podskórnych wylewów, wybroczyn, obrzęków pourazowych i po ukąszeniach owadów, [5–11]. Nalewka lub wyciąg płynny z arniki, w bardzo dużych rozcieńczeniach, są stosowane wewnętrznie jedynie w homeopatii [1, 10]. Jednocześnie wyciągi z arniki należą do składników roślinnych często stosowanych w różnego rodzaju produktach kosmetycznych [12, 13].

Skład chemiczny *A. montana* L.

Stosowane w fitoterapii koszyczki arniki górskiej, zgodnie z nomenklaturą Farmakopei Europejskiej, opisywane obecnie także jako kwiat arniki (*Arnicae flos*), stanowią wieloskładnikową mieszaninę wielu grup związków chemicznych aktywnych biologicznie (tabela 1). Arnika należy do grupy

Tabela 1. Najważniejsze związki biologicznie czynne zidentyfikowane w kwiatach arniki górskiej [1, 5, 6, 12, 14, 15, 17–20].

Table 1. The most important biologically active compounds identified in *A. montana* flowers [1, 5, 6, 12, 14, 15, 17–20].

Grupa związków / Nazwa związku	Źródło
Laktony seskwiterpenowe:	
Helenalina	
11 α 13 β -dihydrohelenalina	
	6-O-(2-metyloasmałan) helenaliny
	6-O-izomaślan dihydrohelenaliny
	6-O-izomaślan helenaliny
	6-O-izomaślan dihydrohelenaliny
Estry pochodne Helenaliny i 11 α 13 β -dihydrohelenaliny	6-O-metakrylan helenaliny [1, 6, 12, 17, 18]
	6-O-octan helenaliny
	6-O-octan dihydrohelenaliny
	6-O-tyglinian helenaliny
	6-O-tyglinian dihydrohelenaliny
2 β -etoksy-6-O-izobutyrylo-1,2,3-dihydrohelenalina	
6-izobutyrylotetrahydrohelenalina	

Tabela 1. Najważniejsze związki biologicznie czynne zidentyfikowane w kwiatach arniki górskiej [1, 5, 6, 12, 14, 15, 17-20] (cd.).

Table 1. The most important biologically active compounds identified in *A. montana* flowers [1, 5, 6, 12, 14, 15, 17-20] (cont.).

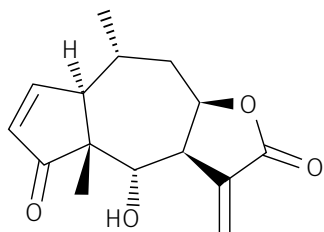
Grupa związków / Nazwa związku:	Źródło	
Flawonoidy		
Glikozydy:	3-O-głukozyd kemferolu	[5, 12, 14, 15]
	3-O-głukuronid kemferolu	
	3-O-acetylgłukozyd kemferolu	
	3-O-głukozyd kwercetyny	
	3-O-głukuronid kwercetyny	
	3-O-głukozyd patuletyny	
	3-O-głukuronid patuletyny	
	7-O-głukozyd eupafoliny	
	7-O-głukuronid eupafoliny	
	3-O-głukozyd luteoliny	
Formy wolne	Apigenina	
	Kemferol	
	6-metoksykemferol	
	Betuletyna	
	Hispidulina	
	Jaceozydyna	
Kwas fenolowe:		
Kwasy dikawoilochinowe:	Kwas 1,5-dikawoilochinowy	
	Kwas 4,5-dikawoilochinowy	
	Kwas 3,4-dikawoilochinowy	
	Kwas 1-metoksy-oksaloilo-3,5-dikawoilochinowy	
	Kwas chlorogenowy	
Kwas kawowy	[12, 14, 15]	
Kwas galusowy		
Kwas p-kumarowy		
Kwas p-hydroksy-benzoowy		
Kwas gentyzynowy		
Kwas ferulowy		
Kwas wanilinowy	[12, 19, 20]	
Olejek eteryczny:		
Kumen		
Tuj-2,4-dien		
Nonanal		
Dekanal		
E-kariofilen		
Eugenol		
Tymol i jego estry	[1, 5, 12]	
Inne związki		
Poliacetyleny		
Karotenoidy		
Kumaryny		
Fitosterole		
Związki gorzkie		
Triterpeny pochodne α -amaryny		
Żywice		
Alkaloidy pirolizydynowe		

rzadko spotykanych w świecie roślinnym gatunków, które charakteryzują się obecnością bardzo wielu grup metabolitów wtórnych, obecnych w stosunkowo wysokich i porównywalnych stężeniach i współdecydujących o profilu aktywności leczniczej surowca. Wydaje się to wyjątkowe na tle większości surowców roślinnych, których aktywność farmakologiczna jest zazwyczaj determinowana obecnością dominujących grup związków chemicznych lub pojedynczego związku, a ich działanie jest wzmacniane poprzez efekt synergistyczny z pozostałymi, aktywnymi biologicznie substancjami obecnymi w niższych stężeniach [1, 5, 7, 14].

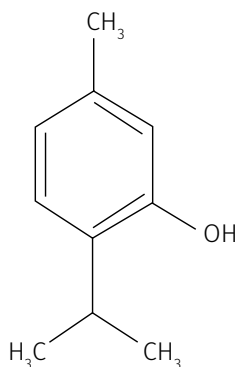
Do najważniejszych grup metabolitów wtórnych, decydujących o właściwościach leczniczych arniki górskiej, należą charakterystyczne dla rodziny Asteraceae laktony seskwiterpenowe, pochodne helenaliny, a także związki fenolowe – przede wszystkim flawonoidy oraz, jak wynika z ostatnich doniesień naukowych, kwasy fenolowe – pochodne kwasu kawowego [1, 7, 14–16].

Laktony seskwiterpenowe

Grupą metabolitów wtórnych odgrywających kluczową rolę w aktywności leczniczej arniki są laktony seskwiterpenowe, występujące w stężeniach zbliżonych do flawonoidów (0,2–0,8% lub 0,3–1% [16]). Kwiat arniki (*Arnicae flos*) jako surowiec farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 0,4% laktonów seskwiterpenowych, wyrażonych jako tyglinian



Rycina 1. Wzór strukturalny helenaliny.
Figure 1. Chemical structure of helenalin.



Rycina 2. Wzór strukturalny tymolu.
Figure 2. Chemical structure of thymol.

dihydrohelenaliny, z kolei nalewka z arniki (*Arnicae tinctura*) – 0,04% [16]. W surowcu dominują związki typu pseudogwajaju: helenalina i 11 α ,13-dihydrohelenalina oraz ich estry z kwasem octowym, izomasłowym, 2-metylozasłowym, tyglinowym i metakrylowym [1, 6, 12, 17, 18]. Ponadto, w roślinie stwierdzono obecność 2 β -etoksy-6-O-izobutyrylo-1,2,3-dihydrohelenaliny, 6-O-izobutyrylotetrahydrohelenaliny [18], a w wyciągu alkoholowym ze świeżych kwiatów wyizolowano także 3 nowe 1,5-trans-gwajanolidy, m.in. 11 α ,13-dihydro-2-O-tyloiloflorylenalinę i jej 2-O-izowalerylową pochodną [18] (rycina 1).

Flawonoidy

Zespół flawonoidów obecnych w koszyczku arniki obejmuje flawonole i flawony w formie połączeń glikozydowych. Należą do nich zarówno 3-O-glukozydy, jak i 3-O-glukuronidy kwercetyny i kemferolu (zawartość 0,4–0,6%), oraz 7-O-glikozydy flawonowe, m.in. pochodne luteoliny, apigeniny [5, 14, 15]. W zespole zidentyfikowanych w roślinie flawonoidów wymienia się także: betuletol, 6-metoksykemferol, hispidulinę, jaceozydynę, pektolinarygeninę, glikozydy patuletyny i eupafoliny [12, 15].

Kwasy fenolowe

W surowcu obecne są także kwasy fenolowe, m.in. kwas galusowy, kawowy, p-hydroksybenzoesowy, p-kumarowy, gentyzynowy, ferulowy, wanilinowy [12, 14, 15]. W analizowanych kwiatostanach arniki stwierdzono także występowanie w wysokich stężeniach estrów kwasu kawowego z kwasem chinowym, w tym, dominujących w zespole kwasów fenolowych, izomerów kwasu mono- i di-kawoilochinowego (kwasy 1,5- i 3,5-dikawoilochinowe, kwas 1-metoksyoksaloiło-3,5-dikawoilochinowy, kwas chlorogenny) [15].

Olejek eteryczny

Koszyczki arniki stanowią również źródło olejku eterycznego, charakteryzującego się nietypową półstałą konsystencją. Jest to związane z obecnością kwasów tłuszczowych, m.in. kwasu palmitynowego, mirystynowego i linolenowego oraz n-alkanów C₁₄–C₃₀ [12, 19]. Skład olejku eterycznego różni się w zależności od warunków geograficznych i środowiskowych. W surowcach pochodzących ze stanowisk europejskich dominują związki seskwiterpenowe, monoterpny i pochodne fenolu [19]. W koszyczku arniki górskiej w najwyższych stężeniach występują: kumen, tuj-2,4-dien, nonanal, dekanal, E-kariofilen, eugenol oraz tymol i jego estry (metylowy, dimetylowy, ester z kwasem izomasłowym) [12, 19, 20] (rycina 2).

Inne związki

Do innych grup związków biologicznie czynnych wykrytych w koszyczku arniki należą między innymi: poliacetyleny, karotenoidy (α -karoten, β -karoten, kryptoksantina, luteina), proste pochodne kumaryny (umbeliferon, skopoletyna), fitosterole (arnisteryna), związki gorzkie (arnicyna), irydoidy (loliolid), związki triterpenowe pochodne α -amyryny (arnidiol, faradiol), żywice oraz alkaloidy pirolizydynowe (tussilagina, izotussilagina) [1, 5, 12].

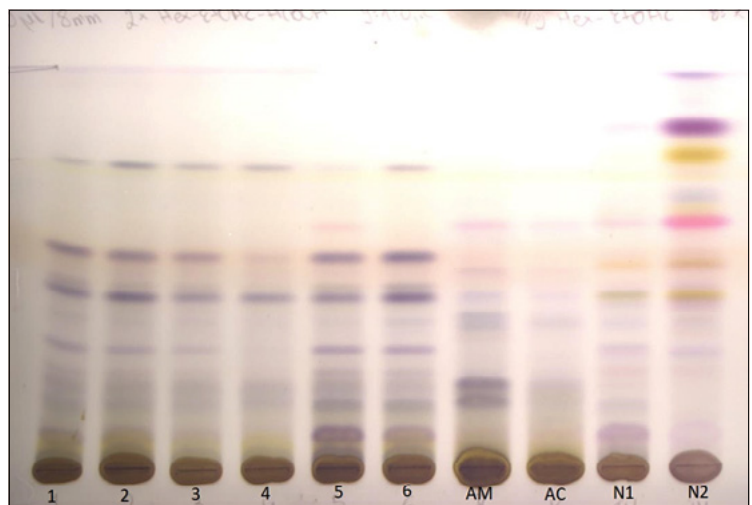
Surowce farmaceutyczne pozyskiwane z arniki

Zgodnie z wytycznymi monografii EMA [16] i Farmakopei Europejskiej [21] surowiec farmaceutyczny stanowią wysuszone koszyczki arniki górskiej (*Arnicae flos*) o zawartości laktonów seskwiterpenowych nie mniej niż 0,4% w przeliczeniu na tyglinian dihydrohelenaliny. Podobnie kwiat arniki definiuje obowiązująca Farmakopea Polska [22]. W Farmakopei Francuskiej można natomiast znaleźć dodatkową monografię „*Arnica montana ad preparationes homoeopathicas*” wskazującą na użycie jako surowca leczniczego roślinnego całej, świeżej rośliny – arniki górskiej w okresie jej kwitnienia.

Arnika górska stanowi gatunek narażony na wyginięcie, wpisany na Czerwoną Listę Roślin i Grzybów [23]. Obecnie w naturze można ją spotkać w górskich regionach Europy Środkowej, przede wszystkim na łąkach i polanach wysokogórskich (> 800 m n.p.m.), pogórzu, piętrze alpejskim i subalpejskim. W Polsce rośnie w Sudechach, a także na ograniczonych stanowiskach w Bieszczadach Zachodnich, Górach Świętokrzyskich, na Dolnym Śląsku, jak i na niżu – na Mazurach. Dopuszczalne może być jednak zastąpienie jej arniką łąkową (*A. chamissonis*) [15, 24, 25]. Starsze wydania Farmakopei Polskiej (do V wydania), w monografii „*Arnicae flos*”, wskazywały na wysuszone koszyczki z obydwu gatunków arniki jako surowiec leczniczy, wówczas standaryzowany nie na zawartość laktonów seskwiterpenowych, a flawonoidów, których zawartość powinna się mieścić w zakresie 0,4–0,6% [24]. Z kolei niemiecka Komisja E dopuszcza do stosowania kwiatostany obydwu gatunków arnik, zarówno wysuszone, jak i świeże [25].

Badania prowadzone w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wskazują na zróżnicowane zawartości związków fenolowych i laktonów seskwiterpenowych w surowcach pochodzących z różnych regionów kraju, jak i na różnice w składzie pomiędzy koszyczkami arniki górskiej (*A. montana*) (AM) i arniki łąkowej (*A. chamissonis*) (AC), pochodzącymi od różnych producentów, a także nalewkami

macierzystymi sporządzanymi zgodnie z zasadami homeopatii ze świeżo zebranej całej rośliny (rycina 3) [15, 17]. Największe różnice odnotowano w składach chemicznych koszyczków arniki i nalewki homeopatycznej, która zawierała prawie 3-krotnie mniej kwasów fenolowych oraz 5–7 razy mniej flawonów niż kwiaty *A. montana* i *A. chamissonis*. Jednocześnie, w nalewce stwierdzono obecność zespołu estrów helenaliny i dihydrohelenaliny, których nie wykryto w analizowanych kwiatach [15, 17]. Wyniki te znajdują również potwierdzenie w badaniach z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Analiza porównawcza 7 koszyczków *A. montana*, 1 koszyczka *A. chamissonis* i 2 nalewek homeopatycznych wskazuje na wyraźne rozbieżności w składzie zarówno ilościowym, jak i jakościowym (porównawcza analiza profili chromatograficznych i intensywności pasm odpowiadających laktonom seskwiterpenowym pod wpływem odczynnika wanilinowego z kwasem siarkowym, wybarwiających się na kolor różowy – helenalina oraz granatowy/szary – inne laktony seskwiterpenowe [26] (rycina 3).



Rycina 3. Chromatogram TLC wyciągów z koszyczków arnik – *Arnica montana*: stanowiska naturalne/ogrody botaniczne (1–6) i producentów: AM – *A. montana* anthodium, i AC – *A. chamissonis* oraz nalewek TM z *Arnica montana* planta tota: N1 – nalewka TM (Boiron), N2 – nalewka TM (Helios). Adsorbent – żel krzemionkowy TLC 60, technika MGD (Multiple Gradient Development) 3-krotne rozdzielanie, fazy ruchome: 2x heksan-octan etylu – kwas mrówkowy 9 : 1 : 0,1 (v/v/v) (dystans 9 cm) i 1x heksan-octan etylu 8 : 2 (v/v) (dystans 6 cm), derywatywacja: odczynnik wanilinowy z H_2SO_4 .

Figure 3. TLC chromatogram of arnica flowers' extracts – *Arnica montana*: natural sites/botanical gardens (1–6) and herbal companies: AM – *A. montana* anthodium and AC – *A. chamissonis*, TM tinctures – *A. montana* anthodium, N1 – TM tincture (Boiron), N2 – TM tincture (Helios). Stationary phase: silica gel TLC 60, multi-gradient development (MGD): 3-step separation: 2x hexane-ethyl acetate-formic acid 9 : 1 : 0,1 (v/v/v) (distance: 9 cm) and 1x hexane-ethyl acetate 8 : 2 (v/v) (distance: 6 cm), derivatization: vanillin reagent with H_2SO_4 .

Obserwacje dotyczące dużego zróżnicowania profilu chemicznego kwiatu/koszyczka arniki pochodzącego z różnych obszarów geograficznych są przez niektórych naukowców ściśle wiązane z miejscem zbioru. Badania obejmujące kwiatostany arniki górskiej pozyskiwane ze stanowisk naturalnych w Hiszpanii i Rumunii wskazują na najwyższą zawartość helenaliny i innych laktonów seskwiterpenowych oraz kwasów fenolowych w surowcach rosnących w najwyższych partiach gór (1330–1460 m n.p.m. w Hiszpanii, 1000–1700 m n.p.m. w Rumunii) [27, 28]. Z wyników uzyskanych w północnych Włoszech wynika jednak, że korelacja ta jest w pewnym stopniu ograniczona – najwyższe stężenia związków fenolowych i laktonów seskwiterpenowych notowano na średnich wysokościach (1608–1817 m n.p.m), podczas gdy powyżej tego poziomu były one niższe [29].

Produkty lecznicze otrzymywane z *A. montana* L. i ich stosowanie w lecznictwie

Zastosowanie w lecznictwie produktów z arniki jest oparte na tradycji stosowania kwiatów arniki i są one rejestrowane jako tradycyjne roślinne produkty lecznicze [16]. Jako lek roślinny stanowią wieloskładnikową mieszaninę substancji czynnych, które charakteryzują się wielokierunkowym działaniem i synergizmem, uwzględniającym wzajemne oddziaływania pomiędzy nimi. W przeciwieństwie do leku syntetycznego, aktywność leku roślinnego jest związana nie z działaniem pojedynczej substancji, a całego zespołu związków. Jednocześnie, leki roślinne, w odróżnieniu od suplementów diety, podlegają szczegółowym badaniom w zakresie składu chemicznego, mechanizmu działania, farmakologii, są też przedmiotem badań klinicznych mających na celu potwierdzenie ich skuteczności działania, jak i wskazanie potencjalnych działań niepożądanych i bezpieczeństwa stosowania.

Według monografii EMA, przetworami z kwiatów arniki dopuszczonymi do stosowania są nalewki (*tinctura*) otrzymane przez ekstrakcję surowca mieszaninami wody i etanolu:

- 70% etanolem (*v/v*) w stosunku DER 1 : 10;
- 60% etanolem (*v/v*) w stosunku DER 1 : 5;
- wyciągi płynne ze świeżych kwiatów z użyciem jako rozpuszczalnika 50% etanolu (*m/m*) w stosunku DER 1 : 20.

Przetwory z arniki różnią się zawartością wyciągu z surowca. Najczęściej stosuje się maści/kremy/żele (zawartość nalewki 10–25% lub wyciągu olejowego 15%) oraz preparaty płynne w postaci okładów/płukanek – w tym celu zaleca się użycie wyciągu płynnego (50% etanolu) lub

rozcieńczenie wodą nalewki w stosunkach 1 : 3 i 1 : 10 [7, 14, 16, 30–32]. Rekomendowane dawkowanie to aplikacja maści/żelu/kreму 2–3 razy dziennie, a wyciągu płynnego 2–4 razy dziennie na zmienioną chorobowo, ale bez uszkodzeń skórę [16].

Według zaleceń EMA, stosowanie produktów zawierających wyciąg z arniki powinno być ograniczone do 10 dni, a następnie skonsultowane z lekarzem, jeżeli objawy nie ustępują [16]. Nie jest wskazane stosowanie preparatów z arniki u dzieci poniżej 12 roku życia oraz w okresie ciąży i laktacji [14, 16]. Wybrani autorzy zalecają zachowanie większej ostrożności – Gehrman i wsp. [8] sugerują konsultację stosowania wyciągów z arniki przy ostrych dolegliwościach utrzymujących się powyżej 7 dni lub cyklicznie stałych, z kolei Brinkmann i wsp. [31] zalecają ograniczenie stosowania nierozcieńczonej nalewki jedynie do pędlowania małych powierzchni ciała. W piśmiennictwie naukowym można znaleźć także informacje o stosowaniu arniki-esencji – pranalewki zawierającej 600 mg *Arnica montana ex planta tota* (całej rośliny) w 1g preparatu – aplikowanej w formie okładów na nieuszkodzoną skórę po rozcieńczeniu: 1 łyżka pranalewki w ¼ L wody [31].

Zgodnie z wytycznymi EMA, tradycyjne wskazania do przyjmowania arniki wewnątrznie w chorobach sercowo-naczyniowych są aktualnie ograniczone, a produkty lecznicze zawierające ten surowiec mogą być stosowane jedynie zewnątrznie, na skórę [16]. Wyjątek stanowi Australia, w której dopuszcza się podanie doustne wyciągu z arniki, a rekomendowana dawka dzienna stanowi w tym przypadku ekwiwalent 1 mg wysuszonej substancji roślinnej [13]. W pozostałych krajach, stosowanie wewnątrznie bardzo dużych rozcieńczeń nalewki z arniki jest dozwolone w homeopatii [1, 9].

W fitoterapii preparaty z arniki są wskazane do stosowania w obrzękach pourazowych, wybroczynach krwawych, będących wynikiem stłuczeń, zwichnięć i złamań, w powierzchownym zapaleniu żył, stanach zapalnych jamy ustnej i dziąseł, schorzeniach skórnych, takich jak czyraczność, stany zapalne po ukąszeniu owadów [7, 14, 30–32]. Ponadto, znajdują zastosowanie w łagodzeniu bólów mięśniowych i reumatycznych [7, 30, 32], a jak wskazują najnowsze badania, także w leczeniu leishmaniozy skórnej [33]. Stosowanie wyciągów z arniki zewnętrzne w owrzodzeniach żyłakowych podudzi, zapaleniu żył, oparzeniach I i II stopnia [31, 34] jest problematyczne, chociaż podejrzewa się, że mogą poprawiać ukrwienie i przyspieszać ziarninowanie [34]. Doustne stosowanie arniki jest jednak w fitoterapii przeciwwskazane – uważa się, że dotychczasowe badania dotyczące ryzyka związanego z przyjmowaniem

surowca wewnątrznie nie dostarczają dostatecznych dowodów, aby potwierdzić jego bezpieczeństwo [12, 16, 18, 31]. Stosowane wewnątrznie wyciągi z arniki stymulują wzrost czynności wydzielniczej przewodu pokarmowego i działają spazmolitycznie. W podaniu *per os* wskazuje się jednak na możliwe działanie drażniące błony śluzowe, objawiające się bólem w obrębie żołądka, biegunkami i wymiotami [8, 12, 18], co według niektórych źródeł jest związane z obecnością helenaliny. Związek ten wykazuje ponadto działanie hipotensyjne, zwalniające akcję serca i ma silne właściwości alergizujące [12, 18].

Zbliżone do tych fitoterapeutycznych są wskazania do stosowania zarówno zewnętrznego, jak i wewnętrznego preparatów homeopatycznych zawierających wyciąg ze świeżej całej rośliny *A. montana*. Obejmują one urazy o charakterze miejscowym, ogólnym będące wynikiem stłuczeń, zwichnięć, złamań, leczenie przed- i pooperacyjne, krwawienia skąpe lub średnio obfite, zmęczenie mięśniowe jako konsekwencja wysiłku fizycznego, zmiany w obrębie naczyń włosowatych, kruchość naczyń, bolesne żyłaki kończyn dolnych [17, 39].

Aktywność farmakologiczna i biologiczna *A. montana* L.

Ocena potencjału leczniczego kwiatów arniki górskiej jest przedmiotem wielu badań farmakologicznych w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* oraz badań klinicznych na ludziach. Znaczny zbiór jej badań klinicznych, w kontekście efektywności zastosowań w fitoterapii, jak i homeopatii przedstawił Kriplani et al., w pracy przeglądowej opublikowanej w czasopiśmie „Journal of Pharmacy and Pharmacology” w 2017 r. [39]. Ponadto, w bazie Cochrane Library [40] pod hasłem „Arnica montana” jest odnotowanych, od roku 2016, 18 kolejnych badań klinicznych, przede wszystkim preparatów homeopatycznych z arniki górskiej. Duża liczba badań prowadzonych w tym zakresie może wskazywać na skuteczność nalewki z całej rośliny arniki górskiej w leczeniu urazów o różnym charakterze.

Działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe – badania *in vivo*

Aktywność przeciwzapalna wyciągów z arniki jest związana głównie z obecnością laktonów seskwiterpenowych. Związki te poprzez unieczynienie syntetazy prostaglandynowej hamują syntezę prostaglandyn i powodują obniżenie parametrów biochemicznych towarzyszących procesom zapalnym [9, 35–38, 41]. Najbardziej aktywnym związkiem o działaniu przeciwzapalnym jest

helenalina [9, 16], w modelu ostrego zapalenia jej aktywność była porównywalna do indometacyny (2,5 mg/kg m.c. helenaliny vs. 10 mg/kg m.c. indometacyny), natomiast w modelu przewlekłego stanu zapalnego silniejsza nawet o 25% [37].

Działanie przeciwobrzękowe helenaliny potwierdzają badania *in vivo* z udziałem zwierząt. Helenalina hamowała obrzęk indukowany doświadczalnie karageniną. Jednocześnie dawka 2,5 mg/kg m.c. podana dootrzewnowo szczerom opóźniała wystąpienie objawów zapalnych o 30–180 min. Z kolei 20 mg/kg m.c. helenaliny podanej dootrzewnowo myszom hamowało w 93% odczuwanie bólu indukowanego kwasem octowym [37, 38].

Działanie wzmacniające naczynia krwionośne – badania *in vivo* i badania kliniczne

Dzięki zdolności przenikania do głębszych warstw skóry i naczyń krwionośnych, związki chemiczne arniki wzmacniają ściany naczyń włosowatych, a w przypadku uszkodzeń (np. na skutek kontuzji, urazu) zapobiegają przenikaniu osocza przez łożysko żyłne i zmniejszają występujący obrzęk oraz ograniczają jego bolesność. Stymulują wchłanianie płynu wysiękowego, m.in. poprzez regulację ciśnienia na zewnątrz i wewnątrz drobnych naczyń podskórnych [9, 10, 14], a także, przeciwdziałając agregacji płytek krwi, zapobiegają powstawaniu zakrzepów żylnych [9, 18]. Pozytywne efekty obserwowano w badaniach klinicznych z wykorzystaniem żelu z arniki (20%) w leczeniu niewydolności żyłnej, jak i preparatów homeopatycznych łączących wyciąg z arniki z wyciągiem ze stokrotki (*Arnica C6* i *Bellis perennis C6* oraz *Arnica C30* i *Bellis perennis C30*) w ograniczaniu poporodowej utraty krwi u kobiet [39].

W modelach zwierzęcych obserwowano także korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy w małych dawkach (10^{-5} – 10^{-3} mola – działanie inotropowe dodatnie, w wyższych stężeniach – inotropowe ujemne prowadzące do bloku skurczów mięśnia sercowego), ośrodek oddechowy (stymulacja oddychania – analeptyk oddechowy), poprawę przepływu krwi w naczyniach wieńcowych oraz krążenia obwodowego i mózgowego, a także działanie przeciwzapalne i przeciwobrzękowe w obrębie żył obwodowych i naczyń mózgowych [8, 9, 12, 18].

Działanie antyoksydacyjne – badania *in vitro* i *in vivo*

Obecność związków aktywnych biologicznie z grupy flawonoidów i kwasów fenolowych odgrywa rolę w działaniu antyoksydacyjnym

surowca. Badania *in vitro* z wykorzystaniem testu DPPH i ABTS (aktywność neutralizująca wolne rodniki) oraz FRAP (zdolność do redukcji jonów żelaza) wskazują na wysoki potencjał antyoksydacyjny wyciągu z arniki górskiej [39, 40]. Ponadto, wyciąg etanolowy z arniki, w stopniu zależnym od zawartości flawonoidów i kwasów fenolowych, chronił mysie fibroblasty przed szkodliwym działaniem stresu oksydacyjnego [6]. Działanie przeciwutleniające, ograniczające produkcję i neutralizujące wolne rodniki, przekłada się z kolei na ochronę komórek i zapobieganie powstawaniu cytokin prozapalnych, pośrednicząc w aktywności przeciwzapalnej surowca.

Działanie przeciwreumatyczne – badania kliniczne

Aktywność farmakologiczną żelu z arniką potwierdzono w badaniach klinicznych. Wyniki badania przeprowadzonego na 174 pacjentach z chorobą zwyrodnieniową stawów rąk wskazują, że leczenie żelem z ekstraktem z arniki prawdopodobnie przynosi podobne korzyści jak leczenie ibuprofenem przy podobnej liczbie działań niepożądanych [39]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, w którym żel z arniką (50%) wykazał podobną siłę działania, jak żel z ibuprofenem (5%) w leczeniu osteoartrozy palców [39].

Statystycznie znaczący spadek bólu, sztywności i ograniczenia funkcji stawu kolanowego stwierdzono w 6-tygodniowych badaniach otwartych, wielośrodkowych, oceniających skuteczność terapii żelem zawierającym 50 g nalewki z arniki (rano i wieczorem przez 3 tyg.) – 75% pacjentów potwierdziło, że chętnie użyje preparatu ponownie [39].

Działanie przeciwbólowe – badania *in vivo* i badania kliniczne

W badaniach na myszach i szczurach, oprócz działania przeciwzapalnego żelu zawierającego wyciąg z arniki (stosowanego pojedynczo lub w połączeniu z wyciągiem z ziela dziurawca) obserwowano również efekty przeciwbólowe. Działanie uśmierzające ból odnotowano w badaniach klinicznych z wykorzystaniem preparatów homeopatycznych w leczeniu neuralgicznego bólu zęba (*Arnica 7C* i *Hypericum 15C*) oraz bólu mięśni pleców (*Arnica planta tota Rh D3*), jak i żelu z arniki w pooperacyjnej terapii zespołu cieśni nadgarstka [39].

Działanie przeciwdrobnoustrojowe – badania *in vitro* i *in vivo*

Badania *in vitro* wskazują na działanie przeciwdrobnoustrojowe przetworów z arniki [12]. Octan

helenaliny i 11 α ,13-helenaliny wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze [12], a ostatnie badania nalewki z arniki i obecnych w niej laktonów seskwiterpenowych w leczeniu leishmaniozy skórnej u chomików, wskazują również na działanie przeciwpierwotniakowe. Przeprowadzone badania *in vitro* i w modelu zwierzęcym potwierdziły skuteczność nalewki z arniki oraz frakcji laktonów seskwiterpenowych przeciwko odpowiedzialnym za leishmaniozę skórną gatunkom: *Leishmania tropica* oraz *L. braziliensis*. Jednocześnie, terapia z wykorzystaniem wyciągów z arniki pozytywnie wpływała na czas gojenia ran, skracając czas powrotu do zdrowia [33]. Badania nad aktywnością przeciwwirusową laktonów seskwiterpenowych wskazują z kolei na aktywność przeciwwirusową helenaliny przeciwko wirusowi zapaleniu wątroby typu C (HCV). Związek ten charakteryzował się najwyższą efektywnością spośród 10 badanych laktonów seskwiterpenowych (EC₅₀ 1,25 μ M) [42]. W bazie Cochrane Library są informacje o zaplanowanym w Kolumbii na początek 2023 r. pierwszym badaniem klinicznym mającym na celu ocenę skuteczności nalewki TM z arniki górskiej w leczeniu leishmaniozy skórnej u ludzi (NCT05094908) [43].

Obecnie wyciągi z arniki i zawierające je preparaty są zalecane wyłącznie do stosowania zewnętrznego, na nieuszkodzoną skórę. Związki chemiczne zawarte w ekstrakcie dobrze wchłaniają się przez naskórek. Badania przenikania przez skórę prowadzone z wykorzystaniem laktonów seskwiterpenowych (m.in. helenaliny i 11 α ,13-dihydrohelenaliny) wykazały, że w ciągu 4h w płynie akceptorowym są wykrywane ich niskie stężenia, zaś po 48 h większość jest absorbowana i przechodzi do skóry na poziomie 97,6, 97,8 i 99,3%, gdzie wiąże się nieodwracalnie z jej białkami, wykazując korzystny efekt w leczeniu schorzeń skórnych, takich jak leishmanioza. Co więcej, przenikanie laktonów obecnych w wyciągu z arniki jest wyższe niż w przypadku pojedynczych związków – inne składniki ekstraktu mogą więc działać jak promotory wchłaniania [33]. Warto także zaznaczyć, że chociaż laktony seskwiterpenowe przy podaniu miejscowym są wchłaniane do krwioobiegu i dystrybuowane do narządów, mało prawdopodobne jest aby stanowiły one zagrożenie toksykologiczne. Wiąże się to z szybkim metabolizmem tych związków w wątrobie, gdzie tworzą nietoksyczne koniugaty z glutationem i w tej formie są wydalane z organizmu [33].

Inne kierunki działania

Badania *in vitro* wskazują także na aktywność immunomodulującą frakcji polisacharydowej z kwiatostanu arniki – obserwowano znaczące

właściwości immunostymulujące związane z nasileniem fagocytozy przez granulocyty oraz aktywacją makrofagów. Ponadto, w modelu zwierzęcym, wyizolowane z wyciągu z arniki laktony seskwiterpenowe po podaniu dożylnym wykazały działanie uterotoniczne oraz poprawiające funkcje oddechowe (zwiększenie częstotliwości i objętości oddechu, kolejno o 35 i 45%) [39]. Wstępne badania *in vitro* wskazują na możliwą aktywność przeciwnowotworową helenaliny, związaną m.in. ze zdolnością do hamowania NF- κ B i indukcji apoptozy [42].

Mechanizm działania – biochemiczny i molekularny

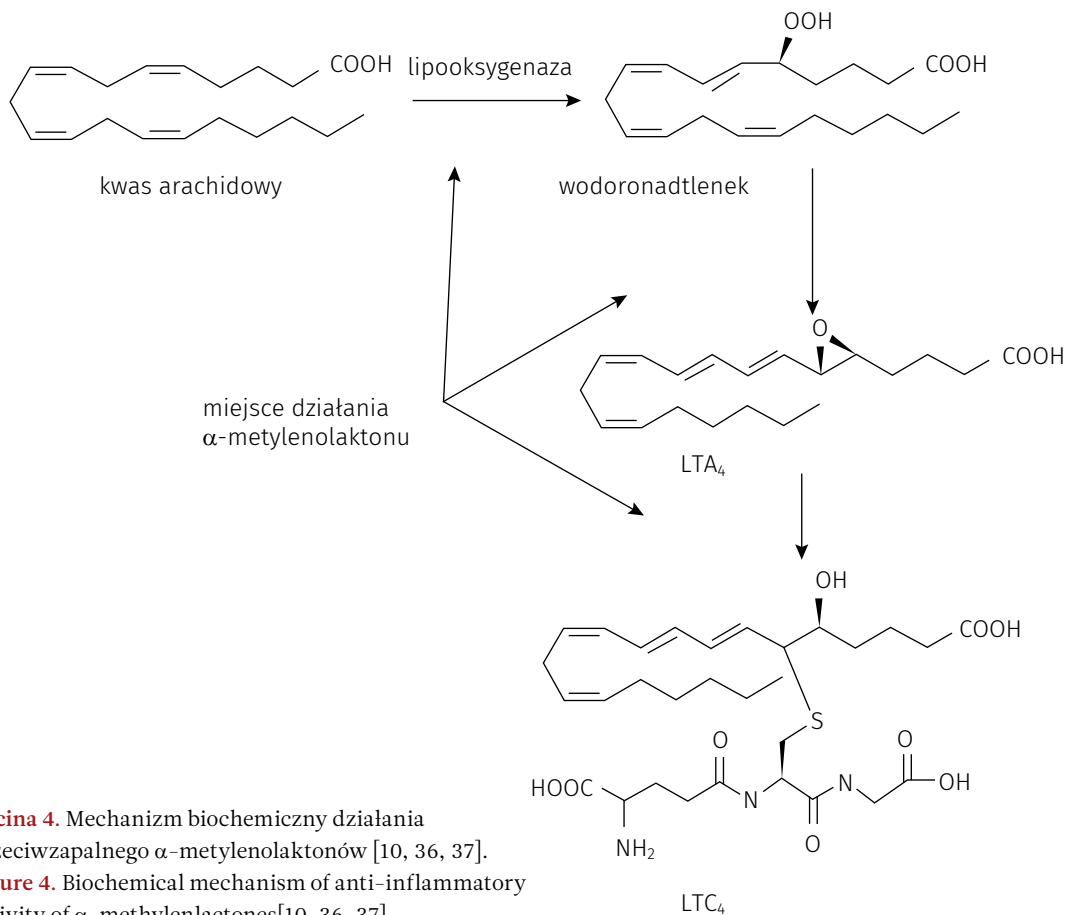
W pracy porównującej aktywność przeciwpalną wybranych surowców roślinnych, wyciąg z *A. montana* należał do grupy najsilniej hamujących COX-2 (cyklooksygenazę-2) i TNF α (czynnik martwicy nowotworów) oraz produkcję NO (tlenku azotu) w mysich makrofagach stymulowanych lipopolisacharydem [44].

Działanie przeciwzapalne arniki jest wynikiem przede wszystkim obecności laktonów seskwiterpenowych – helenaliny i jej pochodnych. Badania zależności aktywność–struktura laktonów

seskwiterpenowych wskazują na znaczącą rolę w ich aktywności przeciwzapalnej obecności struktur nienasyconych, takich jak ugrupowanie α -metyleno- γ -laktonowe i/lub niepodstawione reszty α,β -cyklopentenowe (helenalina posiada oba ugrupowania w cząsteczce) (**rycina 4**) [35–37].

Rolę ugrupowania α -metylenowego w efekcie przeciwzapalnym potwierdzono w badaniach porównujących aktywność helenaliny i octanu jej zredukowanej pochodnej – 11 α ,13-dihydrohelenaliny. Znaczącą inhibicję syntazy LTC₄ obserwowano tylko dla pierwszego związku [9, 12] Ocena hamowania syntezy leukotrienu LTC₄ w ludzkich płytkach krwi wykazała, że po 5 min preinkubacji, wartość IC₅₀ dla helenaliny wynosiła 100 μ M, a dla octanu 11 α ,13-dihydrohelenaliny 275 μ M, natomiast po 60 min dla helenaliny spadła do 12 μ M. Aktywność była zależna nie tylko od czasu inkubacji, ale i dawki [35]. Ponadto, badania przeprowadzone z wykorzystaniem ludzkich granulocytów wykazały, że helenalina hamuje zarówno syntezę LTC₄, jak i 5-LOX (5-lipooksygenazę) (IC₅₀ 9 μ M po 60 min preinkubacji), nie wpływając przy tym na hydrolazę LTA₄ [35].

Badania w modelu *in vitro* wykazały, że helenalina i jej pochodne ograniczają oksydacyjną



Rycina 4. Mechanizm biochemiczny działania przeciwzapalnego α -metylenolaktonów [10, 36, 37].

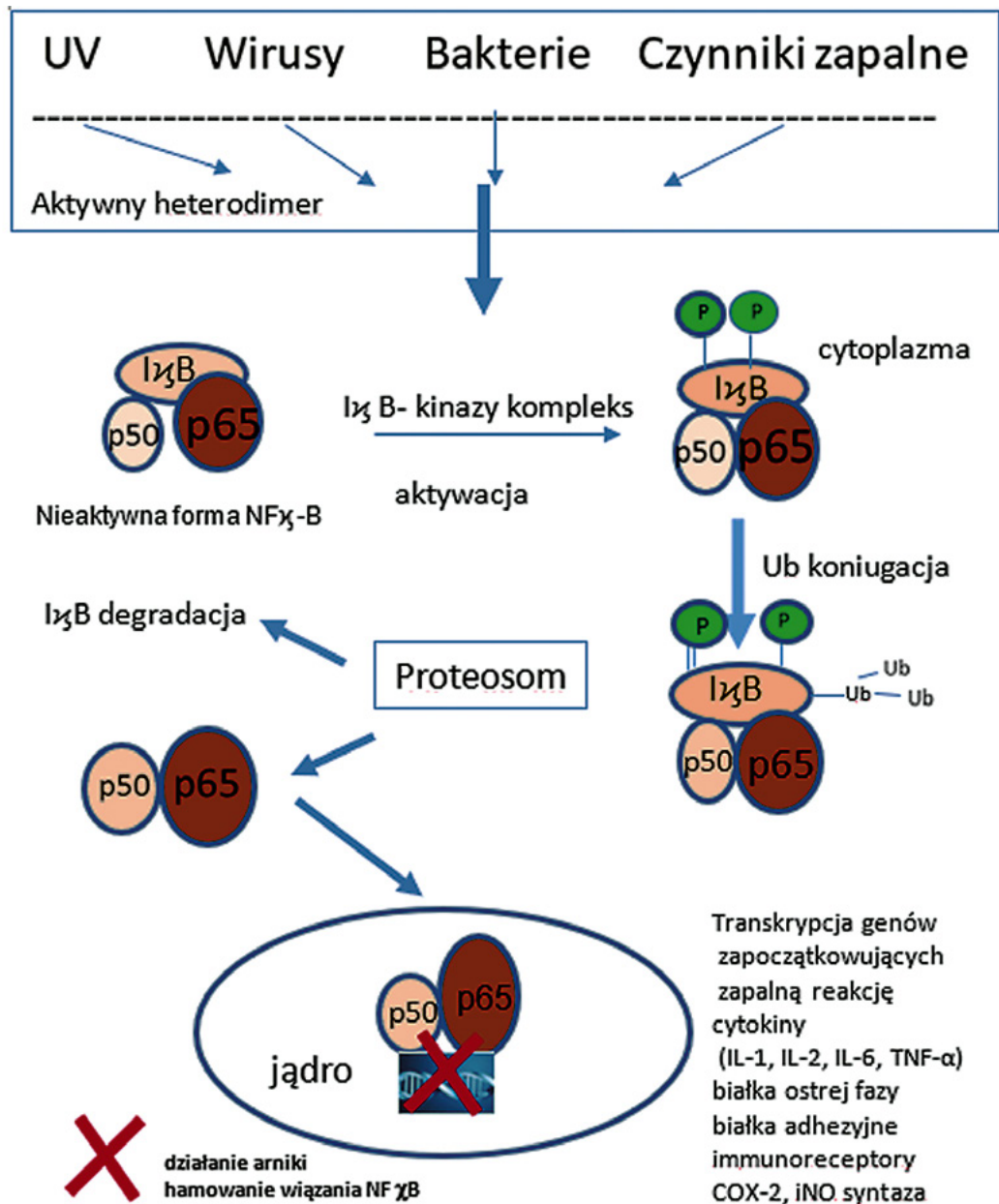
Figure 4. Biochemical mechanism of anti-inflammatory activity of α -methylene lactones [10, 36, 37].

fosforylację w neutrofilach, stabilizują membrany lizosomów i hamują aktywność enzymów lizosomalnych, biorących udział w procesach zapalnych. Silniejszym działaniem cechuje się helenalina, która w stężeniu 5×10^{-5} hamowała chemotaktyczną migrację ludzkich neutrofilii wielojądrowych o 100%, w porównaniu z 20% dla 2,3-dihydrohelenaliny [36].

Ponadto, obecne w wyciągu flawonoidy, na poziomie biochemicznym, wykazują zdolność do hamowania aktywności enzymów i prozapalnych mediatorów COX, 5-LOX, hialuronidazy i elastazy [13, 45].

Molekularny mechanizm działania wyciągu z arniki obejmuje przede wszystkim hamowanie aktywacji NF- κ B, NF-AT, które stymulują transkrypcję genów prozapalnych białek – cytokin IL-1, IL-8, TNF- α , białek ostrej fazy, COX, iNO-syntazy [1, 32, 34, 38, 45, 46].

Badania porównujące aktywność przeciwzapalną wyciągów z 12 gatunków z rodzaju *Arnica* wykazały pomiędzy poszczególnymi gatunkami arnik znaczące, zależne od zawartości helenolidów, różnice w hamowaniu aktywności odpowiedzialnej za wytwarzanie wielu cytokin prozapalnych, czynnika transkrypcyjnego NF- κ B



Rycina 5. Molekularny mechanizm aktywności przeciwzapalnej helenaliny [38].
 Figure 5. Molecular mechanism of antiinflammatory activity of helenalin [38].

i uwalnianiu elastazy z ludzkich neutrofilii. Najwyższą aktywnością charakteryzował się wyciąg z *A. montana*, zawierający najwyższe stężenia tych związków [42]. Znaczenie helenaliny w molekularnym mechanizmie działania przeciwzapalnego arniki ujawniły badania, w których wykazano, że w stosunku do czynnika transkrypcyjnego NF- κ B selektywnie alkiluje ona podjednostkę p65, powodując jego unieczynnienie (**rycina 5**) [32, 38].

W grupie aktywnych biologicznie laktonów seskwiterpenowych obecnych w wyciągu z arniki, obok helenaliny i 11 α ,13-dihydrohelenaliny wymienia się także ich estrowe pochodne. Badania wykazują jednak, że to helenalina jest odpowiedzialna za najsilniejszy efekt przeciwzapalny, silniejszy od 11 α ,13-dihydrohelenaliny, co wiąże się z różnicami strukturalnymi i konformacyjnymi obydwu związków.

Czynnik transkrypcyjny NF- κ B występuje w cytoplazmie niestymulowanych komórek w formie nieaktywnej a następnie jest aktywowany pod wpływem fosforylacji i degradacji jego hamującej jednostki I κ B. Helenalina hamuje jego aktywność w odpowiedzi na 4 różne czynniki obecne w limfocytach T i B oraz komórkach śródbłonna i ogranicza I κ B-regulowaną ekspresję genów. Proces ten jest selektywny i nie dotyczy innych czynników transkrypcyjnych, takich jak Oct-1, TBP, Sp1 i STAT 5. Działanie hamujące helenaliny nie jest wynikiem bezpośredniej modyfikacji aktywnego heterodimeru NF- κ B, a raczej modyfikacji kompleksu NF- κ B/I κ B i w konsekwencji zablokowania uwalniania I κ B [2, 32, 38].

Mechanizm przeciwzapalnego działania laktonów seskwiterpenowych jest więc odmienny od niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kwasu acetylosalicylowego i indometacyny [38].

Wyciąg z arniki, w sposób zależny od dawki i w niskim zakresie stężeń, obniża poziomy mRNA metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie MMP1 i MMP13, w wołowych i ludzkich chondrocytach stawów. Wskazuje to na możliwość zastosowania arniki w leczeniu chorób reumatoidalnych. Działanie to jest przypuszczalnie związane z hamowaniem czynników transkrypcyjnych AP-1 i NF- κ B, wiążących DNA. Metaloproteinazy należą do enzymów proteolitycznych (endopeptydaz) uczestniczących w fizjologicznych i patologicznych procesach przebudowy i degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Badana aktywność była silniejsza dla wyciągu z arniki niż dla izolowanych laktonów seskwiterpenowych. Potwierdza to udział w aktywności przeciwzapalnej i przeciwreumatycznej także innych grup związków biologicznie czynnych obecnych w ekstrakcie [31].

Podsumowanie

Dotychczasowe wyniki badań w zakresie farmakologicznym, biochemicznym, molekularnym oraz badań klinicznych potwierdzają zastosowanie preparatów z arniki w stanach zapalnych o różnym podłożu (kontuzje, schorzenia układu mięśniowo-szkieletowego, w tym choroby reumatyczne). Ponadto, badania ostatnich lat dostarczają nowych wskazań dotyczących potencjalnych zastosowań tej rośliny, m.in. w leczeniu leiszmaniozy. Warto podkreślić zbieżność zakresów zastosowań surowców pochodzących z arniki w fitoterapii (alopatii) i homeopatii, z wyjątkiem dróg podania – zastosowanie zewnętrzne i wewnętrzne w homeopatii, tylko zewnętrzne miejscowe w alopatii. W świetle wyników wielu badań fitochemicznych i farmakognostycznych, pochodzenie surowca może mieć wpływ na siłę efektów farmakologicznych i terapeutycznych, co może wynikać z wykazanej zróżnicowanej zawartości laktonów seskwiterpenowych i związków fenolowych.

Piśmiennictwo

1. Heindrich M, Barnes J, Gibbons E. Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy. Churchill Livingstone, Edinburgh 2004.
2. Mayer JG, Uehleke B, Saum OK. Ziola ojców benedyktynów. Mięszanki i leczenie. Świat Książki, Warszawa, 2004.
3. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. A physicians guide to herbal medicine. Springer, Berlin, 2001.
4. Strzelecka H, Kowalski J. Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa. PWN, Warszawa 2000.
5. Bruneton J. Pharmacognosy. Lavoisier, Paris 1999.
6. Craciunescu O, Constantin D, Gaspar A, Moldovan L. Evaluation of antioxidant and cytoprotective activities of *Arnica montana* L. and *Artemisia absinthium* L. ethanolic extracts. *Chem. Centr. J.* 2012; 6(1): 97. doi: 10.1186/1752-153X-6-97.
7. Evans WC. Trease and Evans' Pharmacognosy. Saunders, 2009
8. Gehrman B, Koch WG, Tschirch CO, Brinkmann H. Profile działania leków roślinnych. Medpharm, Wrocław 2006.
9. Karłowicz-Bodalska K, Rudkowska E, Han-Marek M. Leki naturalne o działaniu ochraniającym ściany naczyń krwionośnych. *Post. Fitoter.* 2006; 7: 47-60.
10. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. Fitoterapia i leki roślinne. PZWL, Warszawa 2007.
11. Szumny A. Synteza i właściwości biologiczne α -metylenolaktonów. Praca doktorska. Akademia Rolnicza we Wrocławiu, Wrocław 2003.
12. Leung AY, Foster S. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. Wiley and Sons, New Jersey, 2003.
13. Mills S, Bone K. The essential guide to herbal safety. Elsevier, Missouri, 2005.
14. Ganzera M, Egger C, Zidron C, Stuppner H. Quantitative analysis of flavonoids and phenolic acids in *Arnica montana* L. by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Anal. Chim. Acta* 2008; 614(2): 196-200. doi: 10.1016/j.aca.2008.03.023.
15. Kimel K, Krauze-Baranowska M, Godlewska S, Poblócka-Olech L. HPLC-DAD-ESI/MS comparison of the chemical composition of flowers from two *Arnica* species grown in Poland. *Herba Pol.* 2020; 66(2): 1-10. doi: 10.2478/hepo-2020-0008.
16. Assessment report on *Arnica montana*, flos. European Medicines Agency, EMA/HMPC/198794/2012
17. Kimel K, Godlewska S, Krauze-Baranowska M, Poblócka-Olech L. HPLC-DAD-ESI/MS Analysis of *Arnica* TM Constituents. *Acta Pol. Pharm.* 2019; 76(6): 1015-1027. Doi: 10.32383/appdr/112187.
18. Kos O, Lindenmeyer MT, Tubaro A, Sosa S, Merfort I. New sesquiterpene lactones from *Arnica* tincture prepared from fresh flower-head of *Arnica montana*. *Planta Med.* 2005; 71(11): 1044-1052. doi: 10.1055/s-2005-871284.

19. Sugier D, Sugier P, Jakubowicz-Gil J, Winiarczyk K, Kowalski R. Essential Oil from Arnica Montana L. Achenes: Chemical Characteristics and Anticancer Activity. *Molecules* 2019; 24(22): 4158. doi: 10.3390/molecules24224158.
20. Kowalski R, Sugier D, Sugier P, Kołodziej B. Evaluation of the chemical composition of essential oils with respect to the maturity of flower heads of Arnica montana L. and Arnica chamissonis Less. cultivated for industry. *Ind. Crops Prod.* 2015; 76: 857–865. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.07.029.
21. European Pharmacopoeia, 10th Edition 2019
22. Farmakopea Polska XII, Warszawa 2019.
23. Zarzycki K, Mirek Z.: Red list of plants and fungi in Poland. Czerwona lista roślin i grzybów Polski. Wojewoda W., Szeląg Z. Kraków: Instytut Botaniki im. W. Szafera PAN, 2006.
24. Farmakopea Polska V, Warszawa 1990.
25. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council 1999.
26. Picman KA, Ranieri RL, Towers GHN, Lam J. Visualization reagents for sesquiterpene lactones and polyacetylenes on thin-layer chromatograms. *J. Chromatogr. A.* 1980; 189(2): 187–198. doi: 10.1016/S0021-9673(00)81518-6.
27. Perry NB, Burgess EJ, Rodríguez Guitián MA, et al. Sesquiterpene lactones in Arnica montana: Helenalin and dihydrohelenalin chemotypes in Spain. *Planta Med* 2009; 75(6): 660–666. doi: 10.1055/s-0029-1185362.
28. Stefanache CP, Bujor OC, Neclua R, Grigoras V, Mardari C, Birsan C, et al. Sesquiterpene lactones and phenolic compounds content in Arnica montana flowers and leaves samples harvested from wild sites in North-East Romania. *Planta Med.* 2016; 82(S01): S1–S381. doi: 10.1055/s-0036-1596509.
29. Clauser M, Aiello N, Scartezzini F, Innocenti G, Dall'Acqua S. Differences in chemical composition of Arnica montana flowers from wild populations of North Italy. *Nat. Prod. Commun.* 2014; 9(1): 3–6.
30. Brinkmann H, Wibmeyer K, Gehrman B, Koch WG, Tschirch C. Fitoterapia racjonalne porady i zalecenia. Medpharm, Wrocław 2007.
31. Jäger C, Hrenn A, Zwingmann J, Suter A, Merfort I. Phytomedicines prepared from Arnica flowers inhibit the transcription factors AP-1 and NF- κ B and modulate the activity of MMP1 and MMP13 in human and bovine chondrocytes. *Planta Med.* 2009; 75(12): 1319–1325. doi: 10.1055/s-0029-1185668.
32. Merfort I. Arnica: new insights on the molecular mode of action of a traditional medicinal plant. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2003; 10(S1): 45–48. doi: 10.1159/000071692.
33. Robledo SM, Murillo J, Arbelaez N, et al. Therapeutic Efficacy of Arnica in Hamsters with Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania braziliensis and L. tropica. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(7): 776. doi: 10.3390/ph15070776.
34. Klass CA, Wagner G, Laufer S, et al. Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med.* 2002; 68(5): 385–391. doi: 10.1055/s-2002-32067.
35. Hall IH, Lee KH, et al. Antitumor agents XXX: evaluation of α -methylene- γ -lactone-containing agents for inhibition of tumor growth, respiration and nucleic acid synthesis. *J. Pharm. Sci.* 1978; 67(9): 1235–1239. doi: 10.1002/jps.2600670912.
36. Hall IH, Lee KH, et al: Antiinflammatory activity of sesquiterpene lactones and related compounds. *J. Pharm. Sci.* 1979; 68(5): 537–542. doi: 10.1002/jps.2600680505.
37. Hall IH, Starnes CO, Lee KH, Waddell TG. Mode of action of sesquiterpene lactones as anti-inflammatory agents. *J. Pharm. Sci.* 1980; 69(5): 537–543. doi: 10.1002/jps.2600690516.
38. Lyss G, Schmidt TJ, Merfort I, Pahl HL. Helenalin, an anti-inflammatory sesquiterpene lactone from Arnica, selectively inhibits transcription factor NF- κ B. *Biol. Chem.* 1997; 378(9): 951–961. doi: 10.1515/bchm.1997.378.9.951.
39. Kriplani P, Guarve K, Baghael US. Arnica montana L. – a plant of healing: review. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017; 69(8): 925–945. doi: 10.1111/jphp.12724.
40. Cochrane Library (online). Dostępne w internecie: <https://www.cochranelibrary.com/>. Dostęp: 8.11.2022.
41. Zheleva-Dimitrova D, Balabanova V. Antioxidant, and acetylcholinesterase inhibitory potential of Arnica montana cultivated in Bulgaria. *Turk. J. Biol.* 2012; 36: 732–737. doi: 10.3906/biy-1204-70.
42. Chatuverdi D. Sesquiterpene lactones: Structural diversity and their biological activities. [W:] Opportunity, Challenges and Scope of Natural Products in Medicinal Chemistry. Research Signpost, India 2011.
43. ClinicalTrials.gov. Arnica Tincture For the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis (ARNICA) (NCT05094908) (online). Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05094908>. Dostęp: 8.11.2022.
44. Verma N, Tripathi SK, Sahu D, Das HR, Das RH. Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. *Mol. Cell Biochem.* 2010; 336(1–2): 127–135. doi: 10.1007/s11010-009-0263-6.
45. Tornhamre S, Schmidt TJ, Nasman-Glaser B, Ericsson I, Lindgren JA. Inhibitory effects of helenalin and related compounds on 5-lipoxygenase and leucotriene C4 synthase in human blood cells. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 62(7): 903–911. doi: 10.1016/s0006-2952(01)00729-8.
46. Ekenäs C, Zebrowska A, Schuler B, et al. Screening for anti-inflammatory activity of 12 Arnica (Asteraceae) species assessed by inhibition of NF- κ B and release of human neutrophil elastase. *Planta Med.* 2008; 74(15): 1789–1794. doi: 10.1055/s-0028-1088320.