

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Szkodliwość działania preparatów roślinnych

The harmful effects of plant preparations

Nicole Stefańska, Joanna Wiczeńska, Rafał Pawliczak

Zakład Immunopatologii, Oddział Nauk Biomedycznych, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

STRESZCZENIE

Medycyna naturalna, chociaż stosowana jest od wieków, dopiero od niedawna zdobywa coraz większe zainteresowanie i traktowana jest jako remedium na wszelkie dolegliwości. Bardzo często nadużywana z powodu braku dostatecznej wiedzy na temat potencjalnych reakcji niepożądanych oraz możliwych interakcji między preparatami roślinnymi a poszczególnymi lekami. Ponadto medycyna tradycyjna stosowana przez dłuższy czas bez ograniczeń może prowadzić do trwałego uszczerbku na zdrowiu, a nawet śmierci. W pracy przedstawiono zagrożenia wynikające ze szkodliwości działania preparatów roślinnych podczas nieodpowiedniego stosowania oraz podczas łączenia ze sobą substancji współdziałających.

SŁOWA KLUCZOWE

preparaty roślinne, suplementy pochodzenia naturalnego, interakcje leków, szkodliwe działanie.

ABSTRACT

Natural medicine, although it has been used for centuries, has only recently gained increasing interest and is treated as a remedy for all ailments. It is very often abused due to a lack of sufficient knowledge about potential adverse reactions and possible interactions between plant preparations and particular drugs. Moreover, traditional medicine used for a long period of time without restriction can lead to permanent damage to health and even death. This paper outlines the dangers of harmful effects of plant preparations when used inappropriately and when co-interacting substances are combined.

KEY WORDS

plant preparations, herbal supplements, drug interactions, harmful effects.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Joanna Wiczeńska, Zakład Immunopatologii, Oddział Nauk Biomedycznych, Wydział Lekarski,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, pok. 177, 90-752 Łódź,
e-mail: joanna.wieczfinska@umed.lodz.pl

SUPLEMENTY DIETY NA BAZIE ROŚLIN – POTENCJALNE ZAGROŻENIE

Suplementy żywnościowe są definiowane przez prawo unijne jako „środki spożywcze, których celem jest uzupełnienie normalnej diety i które są skoncentrowanym źródłem substancji odżywczych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, sprzedawanych w postaci dawek, a mianowicie w postaci kapsułek, pastylek, tabletek, pigulek i w innych podobnych formach, jak również w postaci saszetek z proszkiem, ampułek z płynem, butelek z kroplomierzem i w tym podobnych postaciach płynów lub proszków przeznaczonych do przyjmowania w niewielkich odmierzanych ilościach jednostkowych” (Dyrektywa 2002/46/WE) [1].

Szacuje się, że 89% Polaków regularnie spożywa suplementy. Blisko połowa z tych osób uważa je za głównie prozdrowotne oraz przynoszące tylko i wyłącznie działanie lecznicze [2]. Niestety rynek suplementów diety nie jest uregulowany prawnie w ten sam sposób co rynek produktów leczniczych. Wprowadzenie suplementu diety do obrotu wymaga jedynie ze strony przedsiębiorcy odpowiedniego złożenia powiadomienia do Głównego Inspektoratu Sanitarnego bez potrzeby uzyskania wyniku pozytywnego decyzji organu nadzoru [3]. Daje to możliwość sprzedaży bardzo dużej gamy suplementów, które mogą zawierać szkodliwy składnik i zagrażać zdrowiu potencjalnego konsumenta. Raport Najwyższej Izby Kontroli (NIK) z 2017 roku wykazał, że wraz ze wzrostem zainteresowania Polaków suplementami diety należy jak najszybciej poprawić regulacje związane z takimi produktami. Badania laboratoryjne dotyczące suplementów diety, które zostały zlecone przez NIK, pokazały, że znaczna część suplementów nie ma właściwości deklarowanych przez producentów, a nierzadko występują w nich substancje szkodliwe dla zdrowia. NIK zwrócił również uwagę na stosowanie przez producentów nieuczciwych praktyk marketingowych, reklamując suplementy diety jako realny odpowiednik produktów leczniczych, co jest jednym z głównych powodów dezinformacji [4]. W latach 2017–2020 w Głównym Inspektoracie Sanitarnym (GIS) zostało złożonych blisko 63 tysiące powiadomień o wprowadzeniu lub zamiarze wprowadzenia do obrotu nowego suplementu diety. Statystyki pokazują również wzrost zainteresowania takimi produktami, w latach 2013–2015 w GIS zgłoszono w sumie od 9 do 12 tysięcy nowych suplementów diety. Warto nadmienić, że w latach 2017–2020 liczba wzrosła do 62 808 [5]. Sprzedaż internetowa suplementów diety jest jednym z głównych powodów, który dodatkowo zwiększa skalę problemu, ponieważ tam także kontrolerzy Izby zidentyfikowali suplementy diety ze składnikami, które są niedozwolone i mogły spowodować uszczerbek na

zdrowiu. Suplementy diety mają bardzo zróżnicowany skład surowcowy, jednak produktami znajdującymi zastosowanie są rośliny tudzież ich ekstrakty, których celem nie jest wywołanie silnego efektu farmakologicznego. Ich ilości dodawane do suplementów są niejednokrotnie niższe od dawek leczniczych. Przykładowe rośliny najczęściej stosowane to: miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*), żeńszeń (*Panax ginseng*), jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*) czy czosnek pospolity (*Allium sativum*) [6]. W suplementach diety mogą znajdować się substancje, które można również znaleźć w produktach leczniczych. Substancje te mogą stanowić np. niektóre składniki mineralne, natomiast stężenie, w jakim występują, powinno być znacznie niższe od produktów leczniczych, aby nie doprowadzić do wywołania efektu terapeutycznego. Warto wspomnieć, że zagrożenie może stanowić błędna identyfikacja części roślin, które następnie są przetwarzane do użytku konsumenta, co może dodatkowo przyczynić się do wzrostu toksyczności [7]. Należy zauważyć, że żaden produkt nie może stwarzać pozoru, że jest zarówno lekiem, jak i suplementem [8]. Suplementy diety, które zostały wzbogacone w składniki roślinne o prawidłowym poziomie dawkowania substancji aktywnych, mogą stanowić odpowiednie uzupełnienie diety, zgodnie z zaleceniami specjalisty [6, 9]. Jednak popularność preparatów roślinnych, których skład przepełniony jest różnymi substancjami aktywnymi, stwarza duże ryzyko wystąpienia interakcji typu lek–suplement oraz suplement–suplement. Preparaty ziołowe zwracają szczególną uwagę, ponieważ są często niedokładnie przebadane, wówczas gdy występują jako mieszanina wielu substancji. Należy ze szczególną ostrożnością dobierać suplementację danymi preparatami. Mnogość skutków ubocznych występujących po pojawieniu się interakcji między substancjami aktywnymi znajdującymi się zarówno w lekach, jak i suplementach roślinnych jest wysoka. Co więcej, lekarz podczas wywiadu lekarskiego ma obowiązek zapytać o stosowane suplementy diety przez pacjenta [2]. Niezwykle istotnym zagadnieniem jest znaczna częstość występowania interakcji suplementów diety podczas równoległego stosowania produktów leczniczych. Możliwość pominięcia przez producentów obowiązku zamieszczania na etykietach opakowań informacji o prawdopodobnych skutkach ubocznych oraz przeciwwskazaniach dla poszczególnych grup ludzi może powodować potencjalne zagrożenie dla zdrowia. Niejednokrotnie pacjenci nie czują potrzeby informowania lekarza podczas wizyty o regularnym przyjmowaniu suplementów diety, co może spowodować wystąpienie różnych niepożądanych reakcji organizmu. Ponadto może także nastąpić obniżenie lub kompletny brak uzyskania docelowego efektu terapeutycznego, a nawet dojść do poważnych powikłań zdrowotnych. Warto wziąć pod uwagę, że interakcje między aktywnymi substancjami roślinnymi, znajdującymi się

w suplementach diety, a substancjami czynnymi będącymi składową produktów mogą stwarzać niezwykle niebezpieczne skutki [10]. Badania przeprowadzane na poznańskim Uniwersytecie Medycznym wykazały, że czystość mikrobiologiczna suplementów powinna być powodem niepokoju – wyniki badań jednoznacznie wykazały, że 6,5% z 1165 przebadanych próbek suplementów diety produkowanych przez zakłady farmaceutyczne na terenie województwa wielkopolskiego nie spełniała obowiązujących prawnie wymogów. Nieprawidłowością, która była głównie zauważalna, było przekroczenie zawartości bakterii tlenowych. Aż w 6 przypadkach stwierdzono obecność bakterii *Escherichia coli*, która przyczynia się do powstania zakażenia układu pokarmowego oraz moczowego [11]. Również wyniki badań sprawdzające jakość mikrobiologiczną wykazały nieprawidłowość w suplementach diety chińskiej medycyny naturalnej. Suplementy te zawierały substancje pochodzenia roślinnego, które były nieczyszczone prometazyną, kłometiazolem lub diklofenakiem [12]. Ze względu na wyniki analizy jakości suplementów diety zainteresowano się przypadkami, w których wykryto dodatkowe związki poza potwierdzonymi substancjami czynnymi. Zostały odnotowane suplementy, w których główną substancją pomocniczą był gips, natomiast barwnikiem tusz używany w drukarkach komputerowych, co stanowi duże zaniechanie ze strony producenta [13]. Badanie, które zostało przeprowadzone przez NIK, dotyczące sześciu suplementów diety z grupy probiotyków wykazało, że jedynie dwa preparaty zawierały zawartość bakterii probiotycznych zgodną z informacją podawaną przez producenta [14]. Dodatkowo stwierdzono, że rośliny stosowane w tradycyjnej medycynie chińskiej, takie jak *Epimedii folium*, zawierają nadmiar metali ciężkich, np. miedzi, kadmu, arsenu i ołowiu [15]. Jednocześnie *Cordyceps sinensis* zawierał stosunkowo dużą ilość kadmu, arsenu oraz ołowiu [16]. Warto nadmienić, że wśród preparatów roślinnych grupa stanowiąca produkty tradycyjnej medycyny chińskiej oraz sfałszowane surowce ziołowe, w szczególności te niebędące legalnymi, niesie za sobą pewne niebezpieczeństwo [17]. Duży odsetek hospitalizacji miał silny związek między innymi z przyjmowaniem suplementów diety z kategorii ziołowych oraz suplementów wspomagających utratę masy [8]. W przeglądzie piśmiennictwa można znaleźć liczne informacje o zagrożeniu związanym z hepatotoksycznością, nefrotoksycznością oraz kardiotoxycznością składników roślinnych suplementów diety [18–22]. Badanie z ajurwedyjskimi suplementami ziołowymi pokazuje, że nie ma dowodów potwierdzających, że stosowanie danych preparatów na czas badania przez 4 tygodnie może korzystnie wpływać na markery homeostazy glukozy; pokazuje wręcz tendencję do wzrostu insuliny na czczo. W czasie trwania badania suplementacja ziołowa może nawet wskazywać na nega-

tywny wpływ na insulinooporność. Dlatego stosowanie preparatów ziołowych powinno być rozważne, zwłaszcza jeśli przyjmują je osoby chorujące na insulinooporność [23]. Przypadek kratomu, który należy do grupy ziołowych suplementów, jest również ważny ze względu na pewne zagrożenie ze strony roślinnych preparatów. Zawiera alkaloidy o właściwościach opioidowych. Stworzone zostały raporty o toksyczności opioidów, które mogą powodować drgawki, nadmierne pobudzenie, a nawet śmierć. Zżywanie kratomu może regularnie przyczynić się do poważnego uszczerbku na zdrowiu. Właściwości opioidowe kratomu mogą narażać pacjentów na ryzyko efektów odstawiennych, problemów układu oddechowego, depresji lub nawet śmierci [24]. Niestety dodatkowy problem stanowi brak informacji wśród producentów roślinnych suplementów diety z jednoczesną niską świadomością panującą wśród społeczeństwa. To może prowadzić do zaostrzenia się częstości występowania poważnych zatruć oraz uszczerbku na zdrowiu entuzjastów ziołolecznictwa [25]. Jednocześnie roślinne suplementy diety wspomagające odchudzanie ukazywane są najczęściej jako „nieszkodliwe” naturalne wyciągi z roślin. Postrzegane są przez znaczną część konsumentów jako główni sprzymierzeńcy walki z nadwagą, tymczasem należą one do grupy najczęściej fałszowanych suplementów [26].

Na podstawie wspomnianych wcześniej przypadków i badania ukazane jest niezwykle szerokie spektrum wywołania niepożądanych reakcji organizmu na substancje znajdujące się w roślinnych suplementach diety. Łącznie 47 znanych związków w 55 różnych gatunkach roślin z 46 rodzin roślin wykazało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z hepatotoksycznością, toksycznością sercowo-naczyniową, ośrodkowego układu nerwowego oraz układu pokarmowego [20]. Podsumowując – można stwierdzić, że roślinne suplementy diety nie są tak bezpieczne, jak uważa znaczna część konsumentów. Preparaty roślinne składają się najczęściej ze złożonych mieszanin substancji naturalnych, co ma związek z ryzykiem wystąpienia wielu różnych skutków ubocznych i ujawnieniem się potencjalnej toksyczności [27].

INTERAKCJE MIĘDZY LEKAMI A PREPARATAMI ROŚLINNYMI

Interakcje między związkami aktywnymi w preparatach roślinnych a lekami są istotnym problemem, z którym zmaga się duża część społeczeństwa. Ze względu na „trendy” zdrowego stylu życia ludzie ślepo podążają za wiadomościami, które są rozpowszechniane wielokrotnie w mass mediach o medycynie naturalnej czy fitoterapii, nie biorąc pod uwagę zagrożenia związanego z potencjalnym oddziaływaniem między suplementem roślinnym a lekiem [28]. Chcąc zdefiniować, na czym dokładnie polega interakcja

między lekiem a suplementem, należy zaznaczyć, że kluczowym aspektem jest zmiana właściwości substancji, jej siły i okres działania leku, który wcześniej był przyjmowany przez pacjenta. W przypadku zmiany czasu działania interakcja może powodować, że okres aktywności leku na organizm może być skrócony albo wydłużony w stosunku do przyjętej dawki leku przez pacjenta. Siła działania leku może ulegać zmianie pod względem różnicy w odniesieniu do pierwotnej przyjętej dawki. Pod wpływem interakcji staje się silniejsza lub słabsza od zamierzonej, wynikającej z prawidłowego działania. Co więcej, interakcje występujące w fazie farmakodynamicznej, mogące wystąpić podczas etapu wchłaniania, dystrybucji oraz wydalania leku, mają wpływ na zmianę stężenia substancji leku wokół receptora oraz we krwi. Oddziaływanie suplementu roślinnego na lek w fazie farmakodynamicznej, działanie antagonistyczne bądź synergistyczne, ma kluczowy wpływ na identyczny receptor oraz proces metaboliczny. Ma to związek ze zmianą aktywności działania leku, co wpływa na zwiększone skutki niepożądane u pacjenta [29–31] (tab. 1). Preparaty ziołowe opierające się na zawartości wyciągów z żeńszenu, różenia górskiego, ostropestu czy miłorzębu dwuklapowego są silnie obciążone ryzykiem związanym z interakcjami farmakokinetycznymi oraz farmakodynamicznymi [32].

Skutki uboczne w zakresie oddziaływania na siebie danych substancji są poważne, dlatego preparaty roślinne sugerowane dla osób (szczególnie będących w trakcie specjalistycznego leczenia) powinny być bardzo rozważnie dobierane. Do najczęstszych niepożądanych reakcji związanych z interakcjami należą: krwawienie, dystonia, zapalenie trzustki, zespół serotoninowy itd. [33]. Zmieniony metabolizm leków przez preparaty ziołowe jest często wynikiem aktywowania lub hamowania CYP [34, 35]. Preparaty ziołowe są najczęściej podawane drogą doustną i mogą osiągnąć wysokie stężenia w świetle jelita ze względu na to, że jest to główne miejsce wchłaniania substancji podawanych tą drogą. Wątroba również odgrywa kluczową rolę w procesie metabolizowania leków, co wpływa zarówno na enterocyty, jak i hepatocyty. Co więcej, zarówno CYP3A4, jak i P-glikoproteina ulega ekspresji w kosmkach enterocytów oraz hepatocytach [36, 37]. Interakcje mające miejsce w fazie farmakokinetycznej dodatkowo występują na drodze regulacji aktywności białka oporności wielolekowej glikoproteiny P (P-Gp). Jest

to białko odpowiadające za przeprowadzenie transportu substancji egzogennych z jelita do przewodu żółciowego, kanalików nerkowych, również z krwioobiegu poprzez komórki śródbłonna naczyń włosowatych, które tworzą barierę krew–mózg. Glikoproteina P pełni ważną funkcję w procesie wchłaniania jelitowego, metabolizmie leków, dystrybucji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [38, 39]. Interakcje między preparatami roślinnymi a lekami stwarzają pewne zagrożenie, zwłaszcza w przypadku leków o małym współczynniku terapeutycznym, a także wąskim zakresie terapeutycznym, co będzie mieć związek z brakiem odpowiedniego poziomu bezpieczeństwa podczas stosowania terapii leczniczej. Gdy między stężeniem leku a efektem farmakologicznym istnieje bardzo wysokie powinowactwo, to również może mieć wpływ na potencjalne zwiększenie prawdopodobieństwa interakcji. Pacjenci, którzy są obciążeni niewydolnością ze strony narządów odpowiadających za metabolizm leków (niewydolność wątroby oraz nerek), muszą ze szczególną ostrożnością dobierać preparaty roślinne podczas stosowania terapii leczniczych ze względu na potencjalne zagrażające zdrowiu skutki uboczne [39, 40]. Wątroba również pełni kluczową rolę w procesie metabolizowania leków, co wpływa zarówno na enterocyty, jak i hepatocyty. Co więcej zarówno CYP3A4, jak i P-Gp ulega ekspresji w kosmkach enterocytów oraz hepatocytach [36, 37]. Interakcje między lekiem a preparatem roślinnym mogą przyczyniać się do konsekwencji związanych z farmakokinetyką. Przykładem jest dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*), który indukuje jelitową P-Gp *in vitro* oraz *in vivo* [41]. Doustne stosowanie suplementu przez 14 dni u pacjentów zdrowych przyczyniło się do 1,4-krotnego wzrostu ekspresji P-Gp [38, 41, 42].

DZIURAWIEC ZWYCZAJNY – NATURALNE REMEDIUM CZY NATURALNA KATASTROFA?

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) to popularna roślina zielna, stanowiąca suplement szeroko stosowany w leczeniu depresji, stanów lękowych, zaburzenia snu oraz nerwicy [40] (ryc. 1). Stanowi składnik licznych naturalnych leków ziołowych oraz suplementów diety zawierających wyciąg z tej rośliny. Ziele dziurawca jest zdecydowanie jednym z najpopularniejszych ziół za-

TABELA 1. Przykładowe skutki uboczne po zażywaniu preparatów roślinnych mających wpływ na poprawę sprawności seksualnej (na podstawie [32])

miłorząb dwuklapowy (<i>Ginkgo biloba</i>)	niepokój, szum w uszach, dezorientowanie, ból w klatce piersiowej
maca (<i>Lepidium meyenii</i>)	zmiany w cyklu menstruacyjnym, bolesne skurcze jelit, podwyższone ciśnienie krwi, zmiany nastroju, bezsenność, niepokój
horny goat weed (<i>Epimedium sagittatum</i>)	gorączka, agresja, drażliwość, podwyższone tętno



RYCINA 1. Obraz dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum* (źródło domena publiczna)

liczanych do uniwersalnego zastosowania. Spektrum zastosowania zioła dziurawca jest dość szerokie od leczenia kamicy moczowej po łagodzenie objawów depresji oraz stanów lękowych [43, 44]. Co więcej, występują liczne interakcje podczas przyjmowania preparatów, w których w skład wchodzi ziele dziurawca, jednocześnie stosując leki psychotropowe. Dana reakcja wynika z pobudzenia aktywności izoenzymów cytochromu P450, z wyszczególnieniem CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 oraz CYP3A4 [35]. Dziurawiec jest silnym induktorem CYP3A4 i P-Gp. Ponadto może indukować również cytochrom P450, w zależności od dawki oraz czasu i drogi podawania preparatu [35, 45].

Dziurawiec zwyczajny odgrywa rolę inhibitora wychwytu neuroprzekazników serotoniny, dopaminy, noradrenaliny, które wpływają na stabilizację samopoczucia u człowieka. Jest to powiązane z hamowaniem monoaminooksydazy A, która należy do enzymów zaangażowanych w metabolizm neuroprzekazników monoaminowych [46]. Badania wykazały, że dziurawiec zwyczajny zawiera związki należące do ligandów aktywujących jądro receptor X dla pregnanu, który odpowiada za transkrypcję genów związanych z syntezą enzymów fazy I oraz II metabolizmu leków. To powoduje, że metabolizm oraz eliminacja leków zostają zwiększone. Jednocześnie preparaty zawierające ziele dziurawca mają hiperycynę, która odpowiedzialna jest za zwiększanie wrażliwości

na światło słoneczne. Dlatego kluczowe jest, aby uważać podczas stosowania preparatów z dziurawcem podczas intensywnego nasłonecznienia. Nie zalecane jest stosowanie jednocześnie suplementacji razem z lekami przeciwdepresyjnymi, lekami psychotycznymi lub przeciwłukowymi, które stanowią grupę substratów dla enzymów CYP, ponieważ grozi to wystąpieniem zespołu serotoninowego [44, 47]. Ziele dziurawca ma również związek w tworzeniu interakcji z doustną antykoncepcją hormonalną dla kobiet. Powoduje ono obniżenie skuteczności leków antykoncepcyjnych. Niejednokrotnie zaobserwowano wzrost częstości wystąpienia krwawień pomiędzy miesiączkami oraz niewielkie zmiany farmakokinetyczne związane z etynyloestradiolem i noretynodronem [48].

METABOLIZM LEKÓW – CYTOCHROM P450

Proces metabolizmu leków polega na przekształceniu związków lipofilnych mających wpływ na utrudnioną ekskrecję z organizmu oraz predyspozycję do odkładania w podwójnych błonach fosfolipidowych oraz tkance tłuszczowej w związki hydrofilne. Związki rozpuszczalne w wodzie charakteryzują się odpowiednią budową chemiczną, aby mogły zostać wydalone z organizmu. Leki, które są w pełni metabolizowane, zostają przekształcone do nieaktywnych związków. Pewna część pozostaje w formie aktywnych substancji, które mogą wywoływać odpowiedni efekt farmakologiczny [49]. Najlicniejszą grupą enzymów, która również stanowi niezwykle istotną część białkową w metabolizmie leków, jest nadrodzina cytochromu P450 (CYP), która podczas pierwszej fazy metabolizowania leków pełni funkcję w procesie hydrolizy, redukcji oraz oksydacji. Izoenzym CYP450 w najsilniejszym stężeniu można znaleźć w wątrobie i jelicie cienkim. Izoenzymy cytochromu P450 CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 biorą aktywny udział w metabolizmie oksydacyjnym prawie 90% leków, które są dostępne na rynku farmaceutycznym. Większość leków jest poddana reakcjom metabolicznym, co powoduje, że leki mogą modyfikować aktywności enzymów CYP (tab. 2). W zależności od modulacji mogą je hamować lub indukować [39, 40, 50]. Badania wykazały, że przyczyną pojawienia się interakcji jest wpływ substancji roślinnych na izoenzymy cytochromu P450 (CYP-450, ryc. 2). Izoenzymy cytochromu P450 ulegają ekspresji głównie w narządzie wątroby. Zmniejszanie ich ekspresji powoduje wzrost stężenia leku we krwi, co prowadzi do zwiększenia działania leku, a także zwiększenia jego poziomu toksyczności. Zwiększenie ekspresji izoenzymów wzmaga działanie antagonistyczne, stężenie leku we krwi zmniejsza się, co skutkuje zmniejszeniem efektywności leczenia. Badania pokazują, że 70–80% leków przepisywanych na receptę zostaje poddanych metabolizowaniu przez cytochrom P450, głównie przez izoenzymy CYP3A, CYP2C oraz CYP2D [34, 35, 39].

TABELA 2. Interakcje dziurawca zwyczajnego z niektórymi lekami (na podstawie [26])

Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	
cyklosporyna	indukcja CYP3A4, glikoproteiny P
takrolimus	indukcja CYP3A4, glikoproteiny P
amprenawir, indynawir	indukcja CYP3A4
irynotekan	indukcja CYP3A4, glikoproteiny P
warfaryna	indukcja CYP3A4, CYP2C9
rywaroksaban	indukcja CYP3A4, glikoproteiny P
dabigatran	indukcja glikoproteiny P

PREPARATY ROŚLINNE – RYZYKO USZKODZENIA WĄTROBY

Wątroba jest najważniejszym narządem w procesie metabolizowania leków oraz żywności poprzez działanie enzymów z grupy hydrolaz, oksydaz oraz reduktaz. Co więcej, zachodzące mechanizmy przekształcają hydrofobowe związki chemiczne w związki rozpuszczalne w wodzie, które zostają wydalone z organizmu [51, 52]. Następstwo w postaci uszkodzenia wątroby spowodowane spożywaniem preparatów roślinnych lub ziół można podzielić na uszkodzenie w mechanizmie „wewnętrzny”, co wiąże się ze stosowanym produktem roślinnymi, oraz uszkodzenie „zewnętrzne”, niezwiązane z działaniem substancji rośliny świadomie spożywanej przez pacjenta, natomiast mające związek z niezgodnościami między świadomością pacjenta a preparatem [53–55]. Uszkodzenie wątroby w mechanizmie „wewnętrzny” może przewidywalnie wpłynąć na toksyczność bezpośrednią zależną od dawki lub nieprzewidywalnie w momencie niezależnym od dawki. Uszkodzenie spowodowane preparatami roślinnymi w mechanizmie „zewnętrzny” jest skutkiem braku standaryzacji, sfałszowania produktów przez producenta oraz przekroczenia stężenia zanieczyszczeń. Pacjent nabywający preparat roślinny najczęściej nie zdaje sobie sprawy z możliwych skutków ubocznych oraz prawdopodobieństwa braku zgodności produktu z etykietą, co może narażać go na ciężkie konsekwencje [55, 56]. Jednym z ziół stosowanych w leczeniu głównie problemów dermatologicznych jest *Xanthium strumarium* (rzepień pospolity) [57]. Przyjmowanie preparatów z zawartością *X. strumarium* skutkowało nasilonym uczuciem zmęczenia, nudnościami oraz wymiotami czwórki rodzeństwa. Wystąpienie objawów było związane z ilością spożywanych nasion. W jednym przypadku wykonano przeszczep wątroby spowodowany jej martwicą oraz niewydolnością po spożyciu *X. strumarium*. Roślina ta zawiera CATR, który należy do grupy silnie toksycznych glikozydów [58]. Kolejne zagrożenie

**RYCINA 2.** Struktura ludzkiego cytochromu P450 CYP2C9 (<https://www.rcsb.org/structure/10G5/BazaPDB>)

stanowi emodyna, będąca związkiem immunosupresyjnym oraz należąca do antrachinonów. Emodyna została uznana za jeden z najbardziej toksycznych związków z tej grupy. Emodyna znajduje się w *Frangula alnus Mill.*, należącym do rodziny *Rhamnaceae*, oraz *A. barbadensis Miller*. W badaniu wykazano zmniejszoną żywotność hepatocytów o 30–45%, po podaniu myszom doustnie 40 i 80 μM czystego ekstraktu emodyny przez 24 godziny [20].

PREPARATY ROŚLINNE – RYZYKO NEFROTOKSYCZNOŚCI

Nefrony są jednostką funkcjonalną nerki, w której powstaje mocz dzięki przefiltrowaniu krwi. Biorą one udział w usuwaniu produktów przemiany materii oraz substancji toksycznych w organizmie. Niestety znaczna część leków ziołowych indukuje nefrotoksyczność.

Występowanie nefrotoksyczności u pacjenta może być skutkiem przykładowych działań: przyjmowania ziół o nieznanej toksyczności oraz ich błędna identyfikacja, zanieczyszczenie preparatów roślinnych, zwiększona toksyczność leku związana z preparatami ziołowymi lub interakcja leku ziołowego z lekiem powodującym efekty niepożądane [59]. Istnieją trzy główne czynniki zwiększające predyspozycje ryzyka uszkodzenia nerek: wysoki względny udział przepływu krwi przez nerki, ich wysoka aktywność metaboliczna oraz resorpcja przesącza kłębuszkowego przez kanaliki nerkowe, co może powodować wysokie stężenie wewnątrzkomórkowe. Inne mechanizmy, które mogą być zaangażowane w nefrotok-

syczość, to: uszkodzenie komórek nabłonka kłębuszków nerkowych oraz zapalenie nerek. Niektóre środki mogą powodować nadwrażliwość lub reakcję alergiczną objawiającą się śródmiąższowym zapaleniem nerek [60]. Warto wspomnieć, że zafałszowane preparaty ziołowe zawierające dichromian, kadm i fenylobutazon również powodują znaczne uszkodzenie nerek [60–62]. Badanie przeprowadzone w 1992 roku wykazało, że ponad 50% pacjentów doświadczyło belgijskiej epidemii – nefropatii raka górnego nabłonka moczowego z powodu długotrwałego przyjmowania pigułek odchudzających [20].

PODSUMOWANIE

Roślinne preparaty są wszechstronnie stosowane oraz jednocześnie utożsamiane z naturalnym stylem życia. Część ludzi traktuje je jako całkowicie bezpieczne oraz wręcz obowiązkowe do codziennego przyjmowania, aby uzyskać odpowiednią witalność i żyć w zgodzie z naturą. Jednak regularne stosowanie suplementów diety na bazie roślin, bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem podczas przyjmowania leków syntetycznych, może prowadzić do wystąpienia poważnych interakcji lek–suplement. W zależności od siły interakcji może wystąpić wiele nieoczekiwanych skutków ubocznych, niosących ze sobą poważne konsekwencje. Ze względu na brak informacji na etykiecie preparatu roślinnego o możliwych interakcjach oraz niską świadomość pacjentów na ten temat kluczowe jest, aby zasięgnąć odpowiednią opinię ze strony lekarza lub farmaceuty, czy nie występują przeciwwskazania. Coraz większa liczba suplementów na bazie roślin oraz związane z tym zagrożenia spowodowane nieodpowiednim stanem wiedzy pacjenta oraz niskie wymagania prawne od producentów powodują, że należy przede wszystkim uświadamiać pacjentów o realnym zagrożeniu powodowanym przez medycynę naturalną. Wzrost wiedzy na temat fitoterapii i właściwości roślin powinien korelować z mniejszą liczbą zagrożeń spowodowanych nieodpowiednim stosowaniem preparatów roślinnych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Dyrektywa 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych (Dz. Urz. UE L 183/51 z 10.06.2002).
2. Gwozdowski K, Gwozdowska A, Caban A, Bak-Romaniszyn L. Interakcje suplementów diety i preparatów ziołowych z lekami nowym problem medycyny? *Lek w Polsce* 2017; 27: 20-7.

3. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,13031,vp,15443.pdf>
4. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-dopuszczaniu-do-obrotu-suplementow-diety.html>
5. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/niekontrolowane-suplementy-diety.html>
6. Schlegel-Zawadzka M, Barteczko M. Ocena stosowania suplementów diety pochodzenia naturalnego w celach prozdrowotnych przez osoby dorosłe. *Żywność Nauka Technologia Jakość* 2009; 16: 375-87.
7. Charen E, Harbord N. Toxicity of herbs, vitamins, and supplements. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27: 67-71.
8. Brzezińska J, Grembecka M. Suplementy diety – specyficzna żywność. *Postępowanie Hig Med Doświadcz* 2021; 75: 655-73.
9. Holderna-Kędzia E. Suplementy diety i żywność funkcjonalna. II Kongres nt: Żywność, żywienie a zdrowie w Polsce zintegrowanej z Unią Europejską, Warszawa 2004. *Post Fitoter* 2004; 3: 153-5.
10. Stępień KA, Niewiarowski J, Harasimiuk A. Prevalence of dietary supplements and threats associated with their taking. *Prospects in Pharmaceutical Sciences* 2019; 17: 51-9.
11. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Długaszewska J. Microbiological quality of foods supplements. *Acta Pol Pharm* 2015; 72: 383-7.
12. Brown AC. An overview of herb and dietary supplement efficacy, safety and government regulations in the United States with suggested improvements. Part 1 of 5 series. *Food Chem Toxicol* 2017; 107: 449-71.
13. Fijałek Z, Sarna K, Błazewicz A, Marin J. Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors-growing safety risks for public health. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 2010; 61: 227-35.
14. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli. Dopuszczenie do obrotu suplementów diety. 03.02.2017 [01.12.2018]. LLO.430.002.2016 Nr ewid. 195/2016/P/16/078/LLO.
15. Yang XH, Zhang HF, Niu LL, et al. Contents of heavy metals in Chinese edible herbs: evidence from a case study of *Epimedium Folium*. *Biol Trace Elem Res* 2018; 182: 159-68.
16. Wei X, Hu H, Zheng B, et al. Profiling metals in *Cordyceps sinensis* by using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Anal Methods* 2017; 9: 724-8.
17. Fijałek Z, Sarna K. Wybrane aspekty jakości produktów leczniczych i suplementów diety – produkty substandardowe, nielegalne i sfałszowane. *Rynek Farmaceutyczny* 2009; 65: 467-75.
18. Palmer ME, Haller C, McKinney PE, et al. Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 101-6.
19. Federico A, Tiso A, Loguercio C. A case of hepatotoxicity caused by green tea. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 474.
20. Hudson A, Lopez E, Almalki AJ, et al. A review of the toxicity of compounds found in herbal dietary supplements. *Planta Med* 2018; 84: 613-26.
21. Rzodkiewicz P. Bezpieczeństwo i ryzyko stosowania suplementów diety. Departament Bezpieczeństwa Żywności i Żywienia. <https://www.gov.pl/attachment/1ef0bbdd-6ad7-4a21-af68-5d12bb987fc3> (13.07.2020).
22. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol* 2015; 6: 72.
23. Esser D, Matualatupaw J, de Vos RCH, et al. Ayurvedic herbal preparation supplementation does not improve metabolic health

- in impaired glucose tolerance subjects; observations from a randomised placebo controlled trial. *Nutrients* 2021; 13: 260.
24. Eggleston W, Stoppacher R, Suen K, et al. Kratom use and toxicities in the United States. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 775-7.
 25. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharm* 2013; 4: 177.
 26. Bąk-Sypień I, Karmańska A, Karwowski BT. Zafałszowania na rynku żywności funkcjonalnej i suplementów diety oraz ich potencjalny wpływ na zdrowie. *Farm Pol* 2019; 75: 519-27.
 27. Zhu J, Seo JE, Wang S, et al. The development of a database for herbal and dietary supplement induced liver toxicity. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2955.
 28. Woroń J. Niekorzystne interakcje leków oraz leków i suplementów diety jako przyczyna hospitalizacji pacjentów – o czym warto pamiętać. 2018 [https://podyplomie.pl/stanynaglepodyplomie/30330,niekorzystne-interakcje-lekow-oraz-lekow-i-suplementow-diety-jako-przyczyna-hospitalizacji-pacjentow\(07.09.2020\)](https://podyplomie.pl/stanynaglepodyplomie/30330,niekorzystne-interakcje-lekow-oraz-lekow-i-suplementow-diety-jako-przyczyna-hospitalizacji-pacjentow(07.09.2020)).
 29. Preskorn SH, Flockhart D. Przewodnik po interakcjach leków psychotropowych – 2010 rok. *Psychiatria po Dyplomie* 2010; 7: 12-40.
 30. Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 116-22.
 31. Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part II): cause of tolerability problems or noncompliance. *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 397-401.
 32. Corazza O, Martinotti G, Santacroce R, et al. Sexual enhancement products for sale online: raising awareness of the psychoactive effects of yohimbine, maca, horny goat weed, and Ginkgo biloba. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 841798.
 33. Woroń J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psych Pol* 2018; 52: 983-96.
 34. Gebhardt R, Hengstler JG, Muller D, et al. New hepatocyte in vitro systems for drug metabolism: metabolic capacity and recommendations for application in basic research and drug development, standard operation procedures. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 145-213.
 35. Fasinu PS, Rapp GK. Herbal interaction with chemotherapeutic drugs – a focus on clinically significant findings. *Front Oncol* 2019; 9: 1356.
 36. von Richter O, Burk O, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 172-83.
 37. Berggren S, Gall C, Wollnitz N, et al. Gene and protein expression of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and CYP3A4 in the small and large human intestine. *Mol Pharm* 2007; 4: 252-7.
 38. Kato M, Chiba K, Hisaka A, et al. The intestinal first-pass metabolism of substrates of CYP3A4 and P-glycoprotein-quantitative analysis based on information from the literature. *Drug Metab Pharmacokinet* 2003; 18: 365-72.
 39. Mrozinkiewicz PM, Ożarowski M. Krótkie wprowadzenie do zagadnień interakcji pomiędzy lekami roślinnymi a syntetycznymi. *Herba Pol* 2006; 52: 134-9.
 40. Amadi CN, Mgbahurike AA. Selected food/herb-drug interactions: mechanisms and clinical relevance. *Am J Ther* 2018; 25: e423-33.
 41. Durr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 598-604.
 42. Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008; 38: 802-32.
 43. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 262-76.
 44. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71: 129-38.
 45. Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 394-409.
 46. Gilani AH, Khan AU, Subhan F, Khan M. Antispasmodic and bronchodilator activities of St John's wort are putatively mediated through dual inhibition of calcium influx and phosphodiesterase. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 695-705.
 47. Singh YN. Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 108-13.
 48. Hall SD, Wang Z, Huang SM, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 525-35.
 49. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103-41.
 50. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 99-112.
 51. Almazroo OA, Miah MK, Venkataraman R. Drug metabolism in the liver. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 1-20.
 52. Ghorani-Azam A, Sepahi S, Riahi-Zanjani B, et al. Plant toxins and acute medicinal plant poisoning in children: a systematic literature review. *J Res Med Sci* 2018; 23: 26.
 53. Dara L, Hewett J, Lim JK. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6999-7004.
 54. Jurčić D, Gabrić M, Troškot Perić R, et al. HERBALIFE[®] associated severe hepatotoxicity in a previously healthy woman. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 771-6.
 55. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Seitz HK. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int* 2011; 31: 595-605.
 56. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 363-73.
 57. Ghannam M, Shammaa E, Ali-Nizam A. Determining the quality of the powders of *Xanthium Strumarium* and *Xanthium Spinosum* by microscopic examination and preliminary tests. *SN Appl Sci* 2020; 2: 1600.
 58. Karabiber H, Almis H, Selimoglu MA, et al. *Xanthium strumarium* poisoning requiring liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: e6-9.
 59. Nauffal M, Gabardi S. Nephrotoxicity of natural products. *Blood Purif* 2016; 41: 123-9.
 60. Uber AM, Sutherland SM. Nephrotoxins and nephrotoxic acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1825-33.
 61. Cohen A, Ioannidis K, Ehrlich A, et al. Mechanism and reversal of drug-induced nephrotoxicity on a chip. *Sci Transl Med* 2021; 13: eabd6299.
 62. Honarpisheh M, Foresto-Neto O, Steiger S, et al. Aristolochic acid I determine the phenotype and activation of macrophages in acute and chronic kidney disease. *Sci Rep* 2018; 8: 12169.