

Leki roślinne, suplementy diety, minerały i witaminy – spojrzenie lekarza klinicysty.

Dr n. med. Marcin Kosmalski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Plan Seminarium

- 1) definicje i podstawy prawne
- 2) dane statystyczne
- 3) charakterystyka wybranych leków roślinnych i suplementów diety
- 4) interakcje z witaminami i minerałami
- 5) podsumowanie

Definicja



Leki roślinne są to użyteczne w medycynie wyroby, które zawierają jako składnik czynne wyłącznie: rośliny, części roślin (surowce) oraz substancje roślinne lub ich kombinacje w postaci przerobionej.

Europejskie Zrzeszenie do Spraw Fitoterapii (1996r.)

Lek roślinny jest to substancja czynna wyodrębniona z roślin lub każdy preparat, który zawiera co najmniej 60% substancji roślinnej w swoim składzie.

Definicja



Suplement diety jest środkiem spożywczym, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety, będący skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, pojedynczych lub złożonych, wprowadzany do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, w postaci kapsułek, tabletek, drażetek i w innych podobnych postaciach, saszetek z proszkiem, ampułek z płynem, butelek z kroplomierzem i innych podobnych postaci, z włączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego.

(Dz. U. 2010. Nr 136, poz. 914 z późn. zm.)

Suplement diety mogą zawierać w swoim składzie witaminy i składniki mineralne, które naturalnie występują w żywności i spożywane są jako jej część, oraz inne substancje wykazujące efekt odżywczy lub inny efekt fizjologiczny.

**Poziom witamin i składników mineralnych obecnych w suplementach diety,
w zalecanej przez producenta dziennej porcji spożywanego suplementu
diety powinien uwzględniać:**

- a) górne bezpieczne poziomy witamin i składników mineralnych ustalone na podstawie naukowej oceny ryzyka, w oparciu o ogólne akceptowane dane naukowe, uwzględniając zmienne stopnie wrażliwości różnych grup konsumentów
- b) spożycie witamin i składników mineralnych wynikające z innych źródeł
- c) zalecane spożycie witamin i składników mineralnych dla populacji

Suplementy diety wprowadzone do obrotu znakuje się, umieszczając na opakowaniu następujące informacje:

- a) określenie „suplement diety”
- b) nazwy kategorii składników odżywczych lub substancji charakteryzujących produkt lub wskazane ich właściwości
- c) proporcję produktu zalecaną do spożycia w ciągu dnia
- d) ostrzeżenie dotyczące nieprzekraczania zalecanej porcji do spożycia w ciągu dnia
- e) stwierdzenie, że suplementy diety nie mogą być stosowane jako substytut (zamiennik) zróżnicowanej diety
- f) stwierdzenie, że suplementy diety powinny być przechowywane w sposób niedostępny dla małych dzieci



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your Health*

PUBLIC LAW 103-417—OCT. 25, 1994

108 STAT. 4327

PUBLIC LAW 103-417—OCT. 25, 1994

108 STAT. 4325

Public Law 103-417
103d Congress

An Act

To amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to establish standards with
respect to dietary supplements, and for other purposes.

Oct. 25, 1994
[S. 784]

SEC. 3. DEFINITIONS.

(a) DEFINITION OF CERTAIN FOODS AS DIETARY SUPPLEMENTS.—
Section 201 (21 U.S.C. 321) is amended by adding at the end
the following:

“(ff) The term ‘dietary supplement’—

“(1) means a product (other than tobacco) intended to
supplement the diet that bears or contains one or more of
the following dietary ingredients:

“(A) a vitamin;

“(B) a mineral;

“(C) an herb or other botanical;

“(D) an amino acid;

“(E) a dietary substance for use by man to supplement
the diet by increasing the total dietary intake; or

“(F) a concentrate, metabolite, constituent, extract, or
combination of any ingredient described in clause (A), (B),
(C), (D), or (E);

“(2) means a product that—

“(A)(i) is intended for ingestion in a form described
in section 411(c)(1)(B)(i); or

“(ii) complies with section 411(c)(1)(B)(ii);

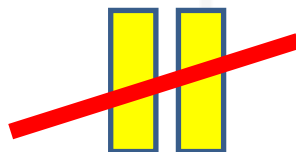
“(B) is not represented for use as a conventional food
or as a sole item of a meal or the diet; and

“(C) is labeled as a dietary supplement; and

“(3) does—

“(A) include an article that is approved as a new drug
under section 505, certified as an antibiotic under section
507, or licensed as a biologic under section 351 of the
Public Health Service Act (42 U.S.C. 262) and was, prior
to such approval, certification, or license, marketed as a
dietary supplement or as a food unless the Secretary has
issued a regulation, after notice and comment, finding that
the article, when used as or in a dietary supplement under
the conditions of use and dosages set forth in the labeling
for such dietary supplement, is unlawful under section
402(f); and

Suplementy diety



Leki roślinne na receptę



OTC

Witaminy



- ✓ jest to grupa organicznych związków chemicznych o różnorodnej budowie niezbędnych do normalnego przebiegu procesów przemiany materii
- ✓ mogą być naturalne i syntetyczne
- ✓ muszą być dostarczane z pokarmem
- ✓ większość działa jako koenzymy
- ✓ witaminy C i E działają jako przeciwutleniacze
- ✓ niektóre są dostarczane w formie nieczynnej (prowitamin)
- ✓ wyróżnia się dawki fizjologiczne, lecznicze i toksyczne
- ✓ witaminy rozpuszczalne w wodzie lub tłuszczach

Wykaz WITAMIN, które mogą być stosowane w produkcji suplementów diety wraz z zalecanym dziennym spożyciem:

- ✓ A (800 µg)
- ✓ D (5 µg)
- ✓ E (10 mg)
- ✓ **K (?µg) – brak dawki zalecanej!!!**
- ✓ Tiamina (1,4 mg)
- ✓ Ryboflawina (1,6 mg)
- ✓ Niacyna (18 mg)
- ✓ Kwas pantotenowy (6 mg)
- ✓ B6 (2 mg)
- ✓ Foliany (200 µg)
- ✓ B12 (1 µg)
- ✓ Biotyna (150 µg)
- ✓ C (60mg)

Wykaz WITAMIN, które mogą być stosowane w produkcji suplementów diety wraz z zalecanym dziennym spożyciem:

Zmiany!!!

- ✓ A (800 µg)
- ✓ D (5 µg)
- ✓ E (12 mg) ↑
- ✓ K (75 µg) – jest dawka zalecana
- ✓ Tiamina (1,1 mg)
- ✓ Ryboflawina (1,4 mg)
- ✓ Niacyna (16 mg niacyny)
- ✓ Kwas pantotenowy (6mg)
- ✓ B6 (1,4 mg) ↓
- ✓ Foliany (200 µg)
- ✓ B12 (2,5 µg)
- ✓ Biotyna (50 µg)
- ✓ C (80mg) ↑



Wykaz SKŁADNIKÓW MINERALNYCH, których zawartość można podawać w informacji dotyczącej wartości odżywczej środka spożywczego, oraz ich zalecane dzienne spożycie ustalone do celów znakowania żywności (wartości odniesienia dla suplementów diety):

✓ wapń	(800mg)	✓ potas	(2000mg)
✓ magnez	(375mg)	✓ selen	(55µg)
✓ żelazo	(14mg)	✓ chrom	(40µg)
✓ miedź	(1µg)	✓ molibden	(50µg)
✓ jod	(150µg)	✓ fluorek	(3,5mg)
✓ cynk	(10mg)	✓ chlorek	(800mg)
✓ mangan	(2mg)	✓ fosfor	(700mg)

Krajowa Rada Suplementów i Odżywek

Tabela 1: Całkowita sprzedaż farmaceutyków dostępnych bez recepty wg cen końcowych (wliczając podatek VAT) oraz udział w całym rynku farmaceutycznym w latach 2008-2010 wg AESGP)

Państwo /Country	Rok /Year					
	2009		2010		2011	
	Wartość rynku OTC (mln €) /OTC market value	Udział OTC w rynku farm. (%) /OTC market share	Wartość rynku OTC (mln €) /OTC market value	Udział OTC w rynku farm. (%) /OTC market share	Wartość rynku OTC (mln €) /OTC market value	Udział OTC w rynku farm. (%) /OTC market share
Austria	343	8,76	349	8,77	350	8,60
Belgia	624	13,64	633	13,88	653	14,00
Bułgaria	207	23,52	224	23,35	261	24,31
Chorwacja	148	10,55	139	9,86	146	9,98
Czechy	477	23,91	494	23,90	528	22,21
Dania	238	13,55	245	13,92	248	14,86
Finlandia	299	13,60	306	14,16	315	14,37
Francja	5560	18,44	5340	17,80	5521	18,77
Grecja	586	8,24	543	8,64	569	9,59
Hiszpania	1767	8,64	1723	8,27	1720	8,86
Holandia	724	12,61	751	12,59	772	12,81
Irlandia	283	12,14	273	11,94	264	12,09
Niemcy	5790	15,10	5664	14,45	5614	14,27
Norwegia	259	13,34	264	14,38	267	14,36
Polska	1748	31,44	1856	31,36	1921	32,02
Portugalia	269	7,30	292	8,39	263	8,60
Rosja	7240	b.d.	8030	b.d.	9340	b.d.
Rumunia	453	20,77	475	16,29	543	18,77
Słowacja	245	16,25	267	17,12	274	17,52
Słowenia	178	19,20	178	18,86	175	18,75
Szwecja	420	14,35	464	14,16	486	13,90
Szwajcaria	1042	23,72	1016	23,83	1018	23,79
Węgry	324	15,84	352	16,34	358	16,01
Wielka Brytania	3777	18,09	3968	18,14	3973	18,26
Włochy	2204	11,37	2213	11,36	2210	11,60
EU-27	26533	14,86	26612	14,65	27017	15,6
Europa	35222	18,01	36061	17,99	37788	18,93

Cianciara D, Piotrowicz M, Żochowski A. Społeczno-ekologiczne podejście do reklamy produktów OTC. Część II. Poziom organizacji i polityki. Hygeia Public Health 2013;48:226-233

Rodzaj reklamowanych produktów /Types of advertised products	Year					
	2010		2011		2012	
	Suma wydatków w roku (PLN) /An- nual expenditure	Średnia miesięcz- na (PLN) /Mont- hly average	Suma wydatków w roku (PLN) /An- nual expenditure	Średnia miesięcz- na (PLN) /Mont- hly average	Suma wydatków w roku (PLN) /An- nual expenditure	Średnia miesięcz- na (PLN) /Mont- hly average
Produkty zdrowotne /Health products	2 081 307 138	173 442 261,5	2 089 598 234	174 133 186,2	2 569 795 780	214 149 648,3
Telekomunikacja /Telecommunication	2 087 851 557	173 987 629,8	2 101 120 419	175 093 368,3	2 047 816 286	170 651 357,2
Finanse /Finance	1 297 412 858	108 117 738,2	1 311 218 714	109 268 226,2	1 503 739 966	125 311 663,8

Tabela 1: Roczne i miesięczne wydatki na reklamę telewizyjną w podziale na sektory

Marka /Producer	Koszt reklamy na 1 sprzedany samochód (tys. PLN) /The cost of advertising per one car sold (in thousands PLN)	Najpopularniejszy model, cena (tys. PLN) /The most popular model and the lowest price (in thousands PLN)
Hyundai	2,0	i30 – od 48 900
Kia	2,0	Cee'd – od 49 990
Toyota	2,0	Yaris od – 36 900
Nissan	2,6	Quashgai – od 64 000
Renault	2,6	Megane – od 48 200
Fiat	2,9	Panda – od 31 590
Citroen	3,0	C4 – od 46 900
Honda	3,4	Civic – od 56 900
Peugeot	3,6	208 – od 39 900
Audi	4,5	A6 – od 167 300

Tabela 2: Koszty reklamy przypadające na jeden samochód osobowy na polskim rynku.

Wiarygodność danych



- ✓ bogactwo informacji historycznych
- ✓ badania kliniczne
 - ✓ błędy próby losowej
 - ✓ czynniki zakłócające
 - ✓ efekt placebo u 30 – 50%
- ✓ niewystarczające dowody naukowe (wstępne skutki)

Brak informacji o:

- 1) interakcjach z lekami przepisywanymi na receptę lub OTC
- 2) działaniach niepożądanych
- 3) przeciwwskazaniach

Brak konieczności posiadania zweryfikowanych danych dotyczących:

- 1) skuteczności działania środka
- 2) bezpieczeństwa przed wprowadzeniem na rynek

Konieczność weryfikacji bezpieczeństwa leku na rynku (np. FDA)

Interakcje leków z suplementami diety

Czynniki ryzyka:

- Schorzenia układu krążenia
 - Leki o niskim współczynniku terapeutycznym
 - Glikozydy nasercowe
 - Leki przeciwkrzepliwe (warfaryn)
- Podeszły wiek
 - przewlekłe stosowanie leków
- Leki immunosupresyjne (cyklosporyna)
- Cukrzyca
- Depresja
- AIDS (Inhibitory proteazy)

Interakcje:

- Zmniejszenie dostępności biologicznej
- ↓ Wchłanianie (substancje zawierające śluzę, błonnik, ↑ p-glikoproteina)
- ↓ Metabolizm (↑ CYP 450)
- ↑ Eliminacja (leki moczopędne, przeczyszczające)
- Potęgowanie dostępności biologicznej
- ↑ Wchłanianie (Zingiber officinale)
- ↓ Metabolizm (↓ CYP – naringenina)
- ↓ Eliminacja (lukrecja)



Centrum Informacji o Leku

www.leki-informacje.pl

Interakcje leków z suplementami diety

- PubMed, EMBASE, Cochrane Library, trzeciorzędową literaturę i Internet.
- 54 badania przeglądowe, 31 badań oryginalnych, 6 książek, dwie strony internetowe
- 213 preparatów bez recepty (suplementów diety oraz preparatów ziołowych) z 509 lekami

Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A et al. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. Int J Clin Pract. 2012;66:1056-78.

Interakcje leków z suplementami diety

WYNIKI:

- 882 interakcje lek - suplement
- **najczęściej:**
 - suplementy diety wchodzące w interakcje to wapń, żelazo, magnez, nasiona lnu, echinacea, dziurawiec zwyczajny i miłorząb dwuklapkowy
 - leki wchodzące w interakcje z suplementami diety to warfaryna, insulina, aspiryna, digoksyna i tiklopidyna
 - zmiana farmakokinetyki (42,3%) a 240 było opisywanych jako ważne interakcje
 - udokumentowane przeciwwskazań - siemię lniane, echinacea i johimbina
- 152 przypadki niepożądanych interakcji, najczęściej ze strony układu pokarmowego (16,4%), nerwowego (14,5%) i moczowo-płciowego (12,5%)

Działania niepożądane

- **Dwa prospektywne, przekrojowe internetowe badania kwestionariuszowe:**

Pierwsze – pracownicy służby zdrowia z dostępem do Natural Medicines Comprehensive Database zawierającej informacje o suplementach diety (DS) i preparatach ziołowych.

Drugie - lekarzy, którzy ukończyli Uniformed Services University.

- Otrzymali drogą internetową kwestionariusz dotyczący wiedzy o DS, działaniach niepożądanych (AE) i ich zgłaszaniu.
- Pytano również o wymianę informacji lekarz - pacjent dotyczącą DS.

Cellini M, Attipoe S, Seales P et al. Dietary Supplements: Physician Knowledge and Adverse Event Reporting. Med Sci Sports Exerc. 2013;45:23-28.

Działania niepożądane

WYNIKI:

- 60% wojskowych lekarzy, którzy odpowiedzieli na ankietę uważało, że zaobserwowało AE podczas stosowania DS, przy czym tylko 18% z nich faktycznie je zgłosiło.
- Trzech na czterech lekarzy respondentów (około 73%) nie wiedziało jak i gdzie zgłosić AE związane z DS.
- Większość lekarzy (66%) rutynowo pytało większość swoich pacjentów o stosowanie DS, a 65% nie miało wiarygodnego źródła informacji dla produktów ziołowych i DS.

Cellini M, Attipoe S, Seales P et al. Dietary Supplements: Physician Knowledge and Adverse Event Reporting. Med Sci Sports Exerc. 2013;45:23-28.

Suplementy diety a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Cholesterol- & Glucose-lowering Functional Foods

- Preclinical studies have demonstrated the hypolipidemic, hypoglycemic and antioxidant properties of functional foods.
- A number of preliminary clinical trials have demonstrated the efficacy of functional foods for the treatment of hyperlipidemia and hyperglycemia.
- Reductions in the levels of total cholesterol, LDL cholesterol or triglycerides have been reported for red yeast rice, Goji berry, Indian gooseberry, artichoke and rhubarb.

Cholesterol- & Glucose-lowering Effects of Herbs

- Garlic, fenugreek, curcumin and ginger exhibit cholesterol-lowering and hypoglycemic effects.
- However, well-documented larger clinical trials need to be undertaken to verify the effects on lipids and glycemia.

Medicinal Plants for Lowering Cholesterol & Glucose Levels

- Improved lipid profiles and hypoglycemic effects have been observed with licorice roots, seabuckthorn, *Achillea wilhelmsii*, *Silybum marianum*, *Terminalia arjuna* and berberine.
- Larger, double-blinded, placebo-controlled trials need to be conducted and further work is required to isolate and characterize the bioactive compounds.

Antiobesity & Metabolic Effects of Acupuncture

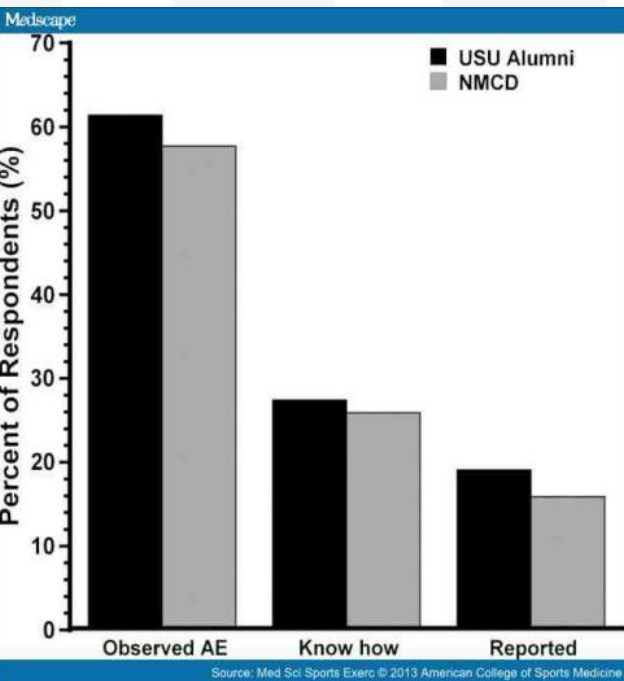
- Approximately 40–50 acupuncture points have been identified to benefit obesity, hyperlipidemia and diabetes.
- Acupuncture may reduce total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels.
- Acupuncture may also reduce insulin resistance.
- More clinical studies are needed to determine the efficacy of acupuncture in improving blood lipid profile and glucose levels.
- Most of the acupuncture studies have been conducted in China; these findings need to be validated in other studies.

Reducing CVD Risk by Yoga & Meditation

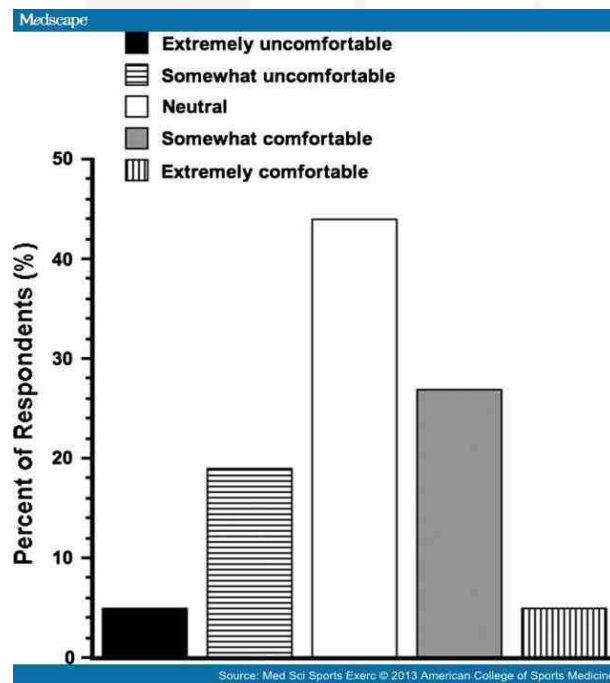
- Yoga and qigong training may reduce total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels, as well as elevate HDL cholesterol levels.
- Meditation and qigong may reduce oxidative stress.

Tappia PS, Xu YJ, Dhalla NS. Reduction of Cholesterol and Other Cardiovascular Disease Risk Factors by Alternative Therapies Clin Lipidology. 2013;8:345-359.

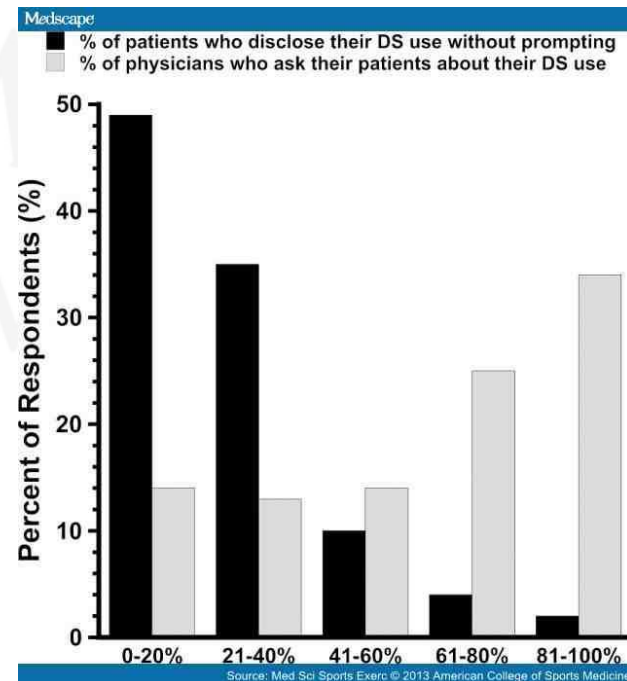
Działania niepożądane



Ryc.1: Dystrybucja raportów AE obserwowanych i zgłaszanych przez lekarzy



Ryc. 2: Dystrybucja postrzeganego komfortu lekarza w rozwiązywaniu kwestii związanych z DS



Ryc. 3: Postrzeganie przez lekarzy dotyczące odsetka swoich pacjentów, którzy ujawniają stosowanie DS. i preparatów ziołowych bez monitowania i lekarze którzy pytają swoich pacjentów o stosowanie DS. i preparatów ziołowych

Cellini M, Attipoe S, Seales P et al. Dietary Supplements: Physician Knowledge and Adverse Event Reporting. Med Sci Sports Exerc. 2013;45:23-28.

Hepatotoksyczność

- omówienie pojedynczych składników i skomplikowanych mieszanek ziół sprzedawanych pod jedną etykietą.
- baza Medline (wyszukiwane hasła: 'herbal', 'herbs', 'dietary supplement', 'liver injury', 'hepatitis' and 'hepatotoxicity') plus listy referencyjne badań klinicznych i artykułów przeglądowych (zidentyfikowanie publikacji nieuzyskanych elektronicznie).

Wyniki:

- częstość występowania hepatotoksyczności leków ziołowych jest w większości nieznana.
- kliniczna prezentacja i nasilenie mogą być bardzo zróżnicowane, od łagodnego zapalenia wątroby to ostrej niewydolności tego narządu wymagającej transplantacji.
- punktacja systemów oceny przyczynowości polekowego uszkodzenia wątroby może być pomocna, ale nie została zatwierdzona dla oceny hepatotoksyczności preparatów ziołowych.
- cechy hepatotoksyczności preparatów ziołowych takich jak zioła ajurwedyjskie i chińskie, pluskiwca groniasta, czaparal, ożanka, glistnik jaskółcze ziele, zielona herbata, Herbalife, Hydroxycut, pieprz metystynowy, pennyroyal, alkaloidy pyrolizidyny, tarczycza bocznokwiatowa i kwas usnikowy zostały indywidualnie przejrane.

Hepatotoksyczność

Table 1 | Herbal and dietary supplement hepatotoxicity: Prevalence and clinical features among drug-induced liver injury in different reports

Reference	Countries and patient characteristics	Prevalence of HDS hepatotoxicity	Clinical features and prognosis of cases identified as HDS hepatotoxicity
Ibunez <i>et al.</i> ⁹	Spain (1993–1998) N = 103; DILI Population-based, prospective	11%	64% hepatocellular injury 18% mixed injury 18% cholestasis injury
Andrade <i>et al.</i> ⁷	Spain (1994–2004) N = 446; DILI Multi-centre, prospective	2%	89% hepatocellular 11% cholestasis 56% needed hospitalisation 11% death
Chalasani <i>et al.</i> ⁸	USA (2003–2008) N = 300; DILI Multi-centre, prospective	9%	63% hepatocellular 17% cholestasis 21% mixed injury 41% needed hospitalisation 6% ALF 9% chronic DILI
Suk <i>et al.</i> ¹³	Korea (2005–2007) N = 371; DILI Multi-centre, prospective	73% (40% herbs, 14% dietary supplement, 19% folk remedies)	~78% hepatocellular ~10% cholestasis ~12% mixed injury 1.5% death or LT
Wai <i>et al.</i> ¹⁴	Singapore (2004–2006) N = 31; DILI Multi-centre, prospective	71%	74% hepatocellular 19% cholestasis 7% mixed injury
Devarbhavi <i>et al.</i> ¹⁵	India (1997–2008) N = 313; DILI Single-centre, retrospective	13%	50% mortality
Estes <i>et al.</i> ¹²	USA (2001–2002) N = 20, ALF Single-centre, retrospective	50%	60% underwent LT
Russo <i>et al.</i> ¹¹	USA (1990–2002) N = 270; ALF from drug Retrospective, UNOS data	5.1%	All underwent LT
Reuben <i>et al.</i> ¹⁰	USA (1998–2007) N = 133; ALF from drug Multi-centre, prospective	10%	>90% hepatocellular injury 21% spontaneous recovery 50% underwent LT 29% death

ALF, acute liver failure; DILI, drug-induced liver injury; HDS, herbal and dietary supplement; LT, liver transplantation; UNOS, United Network for Organ Sharing.

Hepatotoksyczność

Table 2 | Herb–drug interactions relevant to hepatology [Adapted from Ref. (38)]

Medications	Herbs	Interactions and potential consequences
Warfarin and aspirin	Danshen (<i>S. miltiorrhiza</i>)	Increased INR → bleeding risk
	Dong quai (<i>A. sinensis</i>)	Increased INR → bleeding risk
	Garlic	Increased INR → bleeding risk
	Papaya	Increased INR → bleeding risk
	Tamarind	Increased aspirin level → bleeding risk
	Feverfew	Platelet dysfunction → bleeding risk
	Ginkgo biloba	Platelet dysfunction → bleeding risk
	Ginseng	Decreased INR → clotting risk
	St. John's wort	Decreased INR → clotting risk
	Devil's claw (<i>H. cumbens</i>)	Purpura
CYP3A4 drugs	Pyrrolizidines	CYP3A4 induction → hepatotoxicity
	Germander	CYP3A4 induction → hepatotoxicity
Cyclosporine	St. John's wort	CYP3A4 induction → rejection risk
	Grape fruit juice	CYP3A4 induction → rejection risk
Methotrexate	St. John's wort	Increased methotrexate level and toxicity
	Echinacea	Increased hepatotoxicity ?
Prednisolone	Ginseng	Possible additive effect
	Glycyrrhizin (licorice root)	Reduced clearance → hypokalemia
	Sho-saiko-to	Altered clearance → low prednisolone level
Protease inhibitors	St. John's wort	CYP3A4 induction → suboptimal antiviral activity
	Garlic	CYP3A4 induction → suboptimal antiviral activity
Spironolactone	Glycyrrhizin (licorice root)	Mineralocorticoid → low spironolactone level
Benzodiazepines	Kava	Increased sedative effects

CYP, cytochrome P450; INR, international ratio.

Nefrotoksyczność

- badanie przekrojowe (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008)

Grupa badana:

- 21,169 amerykańskich dorosłych cywilów w wieku ≥ 20 lat, nie będących w ciąży
- pacjenci bez PChN, z grupy ryzyka wystąpienia PChN (z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub chorobami sercowo-naczyniowymi), ze stopniem $\frac{1}{2}$ (tylko albuminuria – wskaźnik albumina-kreatynina ≥ 30 mg/g)], lub stopień $\frac{3}{4}$ [Wskaźnik GFR 15–59 mL/min/1.73 m²])
- stosowanie suplementów diety zawierających jakąkolwiek z 37 ziół identyfikowanych przez the National Kidney Foundation jako potencjalnie nefrotoksyczne
- oceniano albuminurię i GFR (próbki moczu i krwi), dane demograficzne, choroby współistniejące

Nefrotoksyczność

Wyniki:

- 8.0% Amerykanów zgłosiło stosowanie potencjalnie szkodliwych suplement diety w ciągu ostatnich 30 dni
- niższa szacowana częstość stosowania tych suplementów wiązała się z większą ciężkością PChN (bez PChN, 8.5%; przy ryzyku 8.0%; stopień 1/2, 6.1%; oraz stopień 3/4, 6.2%; $P < 0.001$)
- po uwzględnieniu czynników zakłócających, pacjenci z lub zagrożeni PChN częściej korzystali z potencjalnie szkodliwych suplementów diety, niż osoby bez PChN: przy ryzyku OR, 0.93 (95% CI, 0.79–1.09); stopień 1/2 OR, 0.83 (95% CI, 0.64–1.08); i stopień 3/4 OR, 0.87 (95% CI, 0.63–1.18); wszystko vs. osoby bez PChN

Substancje pochodzenia roślinnego

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

E. pallida (jeżówka blada) i *E. angustifolia* (jeżówka wąskolistna)

Skład: flawonoidy, związki lipofilne (np. alkiloaminy, poliacetyleny), polisacharydy, związki zawierające kwas kawowy i jego koniugaty (np. echinakozyd, kwas cykoriowy)

Właściwości:

- ✓ immunomodulujące
- ✓ przeciwzapalne
- ✓ antybakteryjne,
- ✓ przeciwgrzybicze
- ✓ antywirusowe
- ✓ antyoksydacyjne



Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Właściwości immunomodulujące:

- ✓ *in vivo* - wzmożona fagocytoza, wzrost monocytów, neutrofili i komórek NK, brak immunostymulacji
- ✓ *in vitro* – wzrost produkcji IL-6, IL-10 i TNF- α ,
- ✓ zwiększona aktywność komórek NK oraz cytotoksyczność komórkowa zależną od przeciwciał u osób zdrowych i z osłabionym układem odpornościowym
- ✓ aktywacja cytokin przez polisacharydy (tylko cały wyciąg!)

Właściwości przeciwzapalne:

- ✓ hamowanie cyklooksygenazy, 5-lipooksygenazy i hialuronidazy

Właściwości przeciwdrobnoustrojowe i antyoksydacyjne:

- ✓ MIC₁₀₀ < 1 μ g/ml - silny wobec wirusów grypy i opryszczki pospolitej
- ✓ bakteriobójczy – *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenza* i *Legionella pneumophila*

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Przeziębienia i infekcje:

16 randomizowanych badań i 22 porównawcze

- istnieją pewne dowody na skuteczność na wczesnym etapie leczenia przeziębienia, jednak nie ma wystarczającego potwierdzenia skuteczności
- w badaniach z placebo jeżówka w 9 badaniach okazała się lepsza, jedno badanie ujawniło pozytywny trend a w 6 nie było istotnie statystycznie różnic

UWAGI !!!

Preparaty mogą być stosowane w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów przeziębienia

Zapobiegawczo stosujemy nie dłużej niż 10-14 dni

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Przeziębienia i infekcje:

Przeprowadzono metaanalizę oceniającą wpływ tej substancji ziołowej na częstości i czas trwania przeziębienia.

W metaanalizie uwzględniono 14 badań klinicznych. Częstość występowania przeziębienia była zgłaszana jako iloraz szans (OR) z 95% CI, oraz czas trwania przeziębienia podano jako średnia ważona różnic (WMD) z 95% CI.

Wykazano, że jeżówka zmniejszyła szanse rozwoju przeziębienia o 58% (OR 0,42, 95% CI 0.25-0.71; statystyka Q $p < 0,001$) i czas trwania przeziębienia o 1,4 dni (WMD -1,44, -2,24 do -0,64, $p = 0,01$).

Shah SA, Sander S, White CM, Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007;7:473-80.

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Dane kliniczne:

Table 1

Traditional uses of *Echinacea* (Coneflower) extracts.

<i>Echinacea</i> species	Traditional applications
<i>E. purpurea</i> , <i>E. angustifolia</i> , <i>E. pallida</i>	Respiratory infections: colds and flu, bronchitis, strep throat, toothache Urinary tract infections: herpes sores, gonorrhea Skin disorders: staph infections, cold sores, ulcers, wounds, burns Others: rheumatoid arthritis
<i>E. atrorubens</i> , <i>E. laevigata</i> <i>E. paradoxa</i> , <i>E. sanguinea</i> <i>E. simulata</i> , <i>E. tennesseensis</i>	Not frequently used

Adapted from [1].

Table 2

Antiviral activities of EP at noncytotoxic concentrations.

Virus	Relevant properties	Susceptible to EP ethanol extracts (+ or -)
Rhinoviruses	ss RNA, no membrane	+ only at high conc
Influenza viruses	segmented RNA, + membrane & 2 target virion proteins (HA, NA)	+
Respiratory syncytial virus	ss RNA, + membrane & fusion protein	+
Coronavirus	ss RNA + membrane	+
Calicivirus	ss RNA, no membrane	(mouse virus) + high conc.
Poliovirus	ss RNA, no membrane	-
Herpes viruses	ds DNA + membrane	+

Data from [11-13].

Table 3

Cytokines/chemokines induced by viruses (+) and reversed by EP.

cytokine	RV1A	RV14	FluV	RSV	Ad 3
IL-1a	+	+	+	+	+
IL-5	+				+
IL-6	+	+	+	+	+
IL8 (CXCL-8)	+	+	+	+	+
TNFα	+	+	+	+	+
GROα		+	+	+	
CCL-3				+	+
CCL-4				+	+

Adapted from [44]. RV: rhinovirus (1A/14); FluV: influenza virus (H1N1/H3N2); RSV: respiratory syncytial virus; Ad 3: adenovirus type 3.

Table 4

Mucin secretion in human epithelial cell cultures.

Treatment	Ratio, treatment/control
None (control)	1.00
<i>Echinacea</i> (EP) only	0.76
Rhinovirus (RV1A) infection	2.18
<i>Echinacea</i> (EP) + RV1A	0.64

Bronchial epithelial cell cultures (BEAS-2B) were treated with combinations of EP and indicated, and supernatants were assayed for secreted MUC5A by ELISA (details in ref [45]).

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Dane kliniczne:

Table 5

Effects of EP on cytokines/mucin in 3-D tissues (ratio, treatment/control).

Treatment	IL-6	IL-8	MUC5A
EP	0.7	1.5	0.82
Rhinovirus	3.1	22.0	2.0
EP + rhinovirus	0.5	2.0	0.76

Data from [55].

Table 7

EP reversal of *P. acnes* induced cytokines/chemokines.

Cytokine/chemokine Ratio, <i>P. acnes</i> /control	Ratio, <i>P. acnes</i> + EP/control
IL-6	7.0
IL-8 (CXCL8)	3.0
GRO α	1.9
TNF α	1.2

Data from [82].

Table 6

Antimicrobial effects of EP.

Species	Relative microbicidal activity of EP (– to ++)	Anti-inflammatory
<i>Streptococcus pyogenes</i>	++	
<i>Hemophilus influenzae</i>	++	
<i>Legionella pneumophila</i>	++	
<i>Staphylococcus aureus</i>	+/-	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+/-	
<i>Propionibacterium acnes</i>	++	
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	+	
<i>Clostridium difficile</i>	++	
<i>Candida albicans</i>	+	
<i>Leishmania donovani</i>	+	
<i>Trypanosoma brucei</i>	+	

Table 8

Effect of EP on *Clostridium difficile*.

EP extract	<i>C. difficile</i> (cfu/2.5 μ L)	$\log_{10}$ decrease
None	1.5×10^4	—
EP ethanol (moderate alkylamides; no polysaccharide)	<10	>3
EP aqueous (+ polysaccharide; no alkylamides)	4.0×10^3	0.6

Data from [61].

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Dane kliniczne:

Table 9

Effect of EP on *Leishmania*-induced secretion of cytokines.

Cells	Treatment	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)
Bronchial epithelial cells	None, control	19.8	42.8
	+ EP	29.2	45.7
	+ Ld (<i>Leishmania donovani</i>)	63.1	147.5
	+ Ld + EP	25.8	18.1
Human skin fibroblasts	None, control	29.8	62.0
	+ EP	38.2	74.4
	+ Ld	207.8	320.0
	+ Ld + EP	9.6	42.8

Data from [90], (standard deviations removed for simplicity).

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*)

Działania niepożądane:

- ✓ objawy grypopodobne po podaniu dożylnym
- ✓ nieprzyjemny smak, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego
- ✓ wysypka
- ✓ nie stosujemy u chorych z niedoborami odporności (HIV, rak), z chorobami autoimmunologicznymi (SM, RZS) i gruźlicą

INTERAKCJE:

- ✓ brak
- ✓ uwaga na alkohol ! (reakcja disulfiramopodobna)

Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

potoczna nazwa - miłorząb japoński

preparaty z wyciągu suchych liści (50:1)

związki czynne: glikozydy flawonowe i terpenoidy (m.in. ginkgolidy A, B, C i J oraz bilobalid)

Właściwości:

- ✓ działanie na układ sercowo-naczyniowy
- ✓ działanie metaboliczne
- ✓ działanie na ośrodkowy układ nerwowy
- ✓ łagodzenie obturacji oskrzeli,
pamięć operacyjna, zaburzenia erekcji,
szum w uszach, utrata słuchu,
degeneracja plamki żółtej oka ???



Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

Działanie na OUN:

- ✓ zwiększanie liczby receptorów muskarynowych, α_2 , 5-HT_{1a}
- ✓ zmniejszanie liczby receptorów adrenergicznych beta
- ✓ zwiększanie stężenia acetylocholiny i norepinefryny w osoczu
- ✓ zwiększa swoisty wychwyt serotoniny
- ✓ zmniejszenie syntezy kortykosteronu
- ✓ zahamowanie tworzenia włókien β -amyloidowych
- ✓ metaanaliza Cochrane Collaboration:
 - 36 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo
 - 3 - 52 tygodnie - czas trwania
 - znacząca poprawa w zakresie funkcji poznawczych i codziennych w 12 tyg., ale nie po 24 tyg.
- ✓ Badania GEM:
 - w czasie 6 lat trwania kuracji nie zaobserwowano efektu zapobiegającego postępowaniu otępienia

Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

Badanie kliniczne:

- ✓ 11 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z udziałem 477 uczestników przyjmujących standaryzowany wyciąg z liści miłorzębu (EGb761)
- ✓ chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią rozrostowej choroby tętnic obwodowych
- ✓ okres 6 miesięcy
- ✓ nieistotny statystycznie trend w kierunku zwiększania dystansu bezstresowego poruszania się (odległość zwiększyła się o 64,5m)

Schweizer J, Hautmann C. Comparison of two dosages of Ginkgo biloba extract EGb 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's Stage IIb. A randomized, double-blind, multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 1999;49:900-904.

Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

Badanie kliniczne:

- ekstrakt G. biloba (240mg/dobę)
- wpływ na wartość ciśnienia tętniczego i incydentów nadciśnienia u 3,069 probantów (średnia wieku 79 lat, 46% kobiet, 96% rasa kaukaska)
- badanie the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM)
- 54% pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 28% stan przed nadciśnieniowy a 17% normotensję.

Brinkley TE, Lovato JF, Arnold AM et al. Effect of Ginkgo biloba on blood pressure and incidence of hypertension in elderly men and women. Am J Hypertens. 2010;23:528-33.

Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

WYNIKI:

- ✓ okres follow-up 6.1 roku.
- ✓ podobne zmiany w wartości ciśnienia tętniczego i tętna w grupie leczonych G. biloba vs. placebo
- ✓ chociaż wyjściowy stan nadciśnienia nie modyfikował działania hipotensyjnego G. biloba, to miał wpływ na zmiany w ciśnienia tętniczego w okresie obserwacji, ze zmniejszeniem jego wartości u pacjentów z nadciśnieniem, wzrostem u zdrowych osób i bez zmiany u pacjentów ze stanem przednaciśnieniowym
- ✓ wśród uczestników z wyjściową normotensją nie stwierdzono różnic między grupami w użyciu leków podczas badania (95% przedział ufności dla osób nie stosujących leków hipotensyjnych w grupie otrzymujących G. biloba wyniósł 0.75 (0.48-1.16).
- ✓ częstość wystąpienia incydentów nadciśnienia tętniczego również nie różniła się pomiędzy probantami grupy G. biloba vs. placebo (HR 0,99, 95% CI, 0.84-1.15).

Brinkley TE, Lovato JF, Arnold AM et al. Effect of Ginkgo biloba on blood pressure and incidence of hypertension in elderly men and women. Am J Hypertens. 2010;23:528-33.

Miłorząb dwuklapkowy (*Ginkgo biloba*)

Dane kliniczne:

Table 3.

Best-Corrected Visual Acuity, Visual Field Indices with Treatment

	<i>Anthocyanins (n=132)</i>			<i>Ginkgo biloba extract (n=103)</i>			<i>Control (n=97)</i>		
	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>P value</i> ^a	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>P value</i> ^a	<i>Baseline</i>	<i>Follow-up</i>	<i>P value</i> ^a
Mean BCVA, logMAR ^b	0.16±0.34	0.11±0.18	.008	0.06±0.13	0.07±0.15	.22	0.07±0.11	0.13±0.23	.009
MD (dB) ^b	-6.44±7.05	-5.34±6.42	.001	-5.25±6.13	-4.31±5.60	.002	-5.41±4.64	-5.06±6.32	.725
PSD (dB) ^b	5.00±3.97	4.68±4.02	.053	4.71±4.22	4.48±4.24	.242	4.74±3.85	4.59±3.61	.848

^aPaired sample *t*-test.

^bMean±SD.

logMAR, logarithm of the minimal angle of resolution; BCVA, best-corrected visual acuity; MD, mean deviation; PSD, pattern standard deviation.

Shin SH, Kim JM, Choi CY et al. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma. J Med Food. 2012;15:818-23.

Table 4.

Changes in Best Corrected Visual Acuity (logMAR), Visual Field Indices Before and After Treatment

	<i>Anthocyanins (n=132)</i>	<i>Ginkgo biloba extract (n=103)</i>	<i>Control (n=97)</i>	<i>P value</i> ^a	<i>P value</i> ^b
Mean BCVA, logMAR ^c	-0.05±0.21	0.01±0.06	0.05±0.19	<.001	.004
MD (dB) ^c	0.73±2.99	0.76±2.57	0.24±5.62	.55	.926
PSD (dB) ^c	-0.10±1.75	-0.13±1.76	0.19±4.13	.64	.921

Change calculated as After – Before.

^aOne-way ANOVA.

^bIndependent sample *t*-test between anthocyanins and *Ginkgo biloba* extract.

^cMean±SD.

Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*)

Działania niepożądane:

- ✓ nudności, bóle głowy, niestrawność, biegunka, alergia, niepokój, bezsenność

INTERAKCJE:

- ✓ **z warfaryną i acenokumrolem** - hamowanie płytkowego czynnika krzepnięcia, spontaniczne krwawienia
- ✓ **kwas acetylosalicylowy** - samoistne krwawienia
- ✓ **diuretyki** - podwyższone ciśnienie krwi
- ✓ **fenelzyna, trancylcypronina, trazodon** - wzmożone działanie tych leków aż do śpiączki
- ✓ **ibuprofen, diklofenak, ketoprofen** - ryzyko wrzodów
- ✓ **omeprazol** - osłabia działanie tego leku

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

ziele świętojańskie

silny inhibitor wychwytu neuroprzekaźników (serotoniny, noradrenaliny, dopaminy)

hipercyna, hiperforyna

Właściwości:

✓ działanie antydepresyjne

blokowanie produkcji monoaminooksydazy A i B

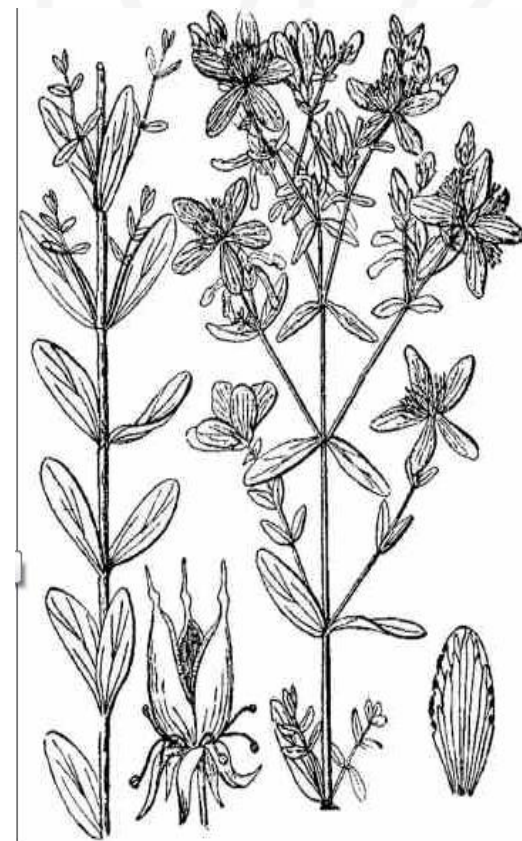
blokuje zwrotny wychwyt serotoniny, norepinefryny i dopaminy

down regulation ekspresji receptorów β -adrenergicznych

up regulation ekspresji receptorów serotoninowych 5-HT

zmniejszenie produkcji IL-6

wiązanie do receptora GABA



Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Właściwości:

- ✓ **działanie antywirusowe**

pozajelitowe formy w leczeniu zakażeń HIV (eksperymenty, dożylnie)

- ✓ **działanie antykancerogenne**

rak podstawnokomórkowy i płaskonabłonkowy (nie jest zalecane, brak danych)

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Badania kliniczne:

- celem badania była ocena wpływu dziurawca zwyczajnego (St John's Wort: SJW) jako leku przeciwdepresyjnego w długoterminowym badaniu klinicznym
- kontynuacja 26 tygodniowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego SJW (LI-160) vs. sertralina i placebo w głównych zaburzeniach depresyjnych
- 124 uczestników kontynuujących terapię do 26 tygodnia. Randomizacja do grupy stosującej SJW (900-1 500 mg), sertralinę (50-100 mg) lub placebo
- W 26 tygodniu badania oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy Hamilton depression rating scale (HAM-D). Całkowity jej wynik: SJW (6.6 ± 4.5), sertralina (7.1 ± 5.4) i placebo (5.7 ± 5.4) z dużym skutkiem dla czasu $p=0.036$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy wszystkimi schematami terapeutycznymi ($p=0.61$)
- zanotowano natomiast mniejszy efekt w stosunku do drugorzędowych punktów końcowych: the BDI, CGI-severity, CGI-improvement, i analizy intention-to-treat.
- podczas, gdy dane uzupełniające wskazały na niejednoznaczny wynik pomiędzy grupami w 26 tygodniu, zarówno SJW jak i sertralina wykazywały wciąż skuteczność terapeutyczną, z wyraźnym efektem placebo utrudniającym znacząco wyniki w 26 tygodniu.

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*)

Działania niepożądane:

- ✓ fotouczulenie, hipomania, mania i pobudzenie układu autonomicznego

INTERAKCJE:

- ✓ z SSRI (flukosetyna) i TLPD (impiramina) - ryzyko wystąpienia „zespołu serotoninowego”
- ✓ z sakwinawirem i indinawirem - zmniejsza ich działanie
- ✓ z teofiliną, digoksyną, amitryptiliną i cyklosporyną - zmniejsza ich działanie
- ✓ z NLPZ (piroksydam) - wzrost fotowrażliwości
- ✓ z barbituranami (fenobarbital) - nasila ich działanie, w tym ryzyko działań niepożądanych
- ✓ z warfaryną i acenokumarolem - zmniejsza ich działanie

Czosnek (*Allium Sativum*)

organiczne związki siarki
allicyna i allina

Właściwości:

- ✓ działanie na układ sercowo-naczyniowy
- ✓ działanie na układ hormonalny
- ✓ działanie przeciwdrobnoustrojowe
- ✓ działanie antyneoplastyczne



Czosnek (*Allium Sativum*)

Działanie na układ sercowo-naczyniowy:

- ✓ allicyna i jej związki hamują reduktazę HMG-CoA
- ✓ działanie antyoksydacyjne
- ✓ działanie przeciwplatekcyjne (hamowanie syntezy tromboksanu lub pobudzenie syntezy tlenku azotu)
- ✓ wzmożona czynność fibrynolityczna
- ✓ randomizowane badania kliniczne:
 - po 4 latach stosowania istotne zmniejszenie liczby zastępczych punktów końcowych (m. in. akumulacja płytki miażdżycowej) w porównaniu z placebo. Punktów końcowych pierwszorzędowych nie oceniano.
 - metaanaliza 10 badań – brak działania na SBP i DBP u chorych bez nadciśnienia tętniczego, istotna redukcja u chorych na nadciśnienie

Czosnek (*Allium Sativum*)

Dane kliniczne:

- metaanaliza, 39 badań klinicznych oceniających wpływ preparatów czosnku na stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu i triglicerydów

WYNIKI:

czosnek musi być stosowany dłużej niż dwa miesiące aby skutecznie redukować stężenie cholesterolu całkowitego o 17 ± 6 mg/dL i LDL-cholesterolu o 9 ± 6 mg/dL u pacjentów z podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego (>200 mg/dL)

Czosnek (*Allium Sativum*)

Pozostałe działania:

- ✓ działanie hipoglikemizujące u zwierząt niechorujących na cukrzycę (homeostaza glukozy)
- ✓ *in vitro* - allicyna działa na niektóre bakterie G+ i G-, grzyby (*Candida albicans*), pierwotniaki (*Entamoeba histolytica*) i niektóre wirusy
- ✓ blokowanie prokarcynogenów (nowotwory okrężnicy, przełyku, płuc, piersi i żołądka)

Czosnek (*Allium Sativum*)

Działania niepożądane:

- ✓ mdłości (6%), hipotensja (1,3%), alergia (1,1%), krwawienie (rzadko)
- ✓ przykry zapach (do 40%) oddechu i ciała
- ✓ kontaktowe zapalenie skóry

INTERAKCJE:

- ✓ **z warfaryną i acenokumarolem** -zwiększa działanie przeciwzakrzepowe tych leków
- ✓ **z sakwinawirem** - zmniejsza jego działanie
- ✓ **z lekami przeciwwgróźczkowymi(paracetamolem)** - zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby

Żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*)

Rośliny należące do rodzaju *Panax*:

- *Panax ginseng* (odmiana chińska i koreańska)
- *Panax quinquefolium* (odmiana amerykańska)

Aktywne substancje: saponiny trójterpenowe (ginsenozydy lub panaksozydy – standardowo 4-10%)

Uwaga na podróbki!

- żeń-szeń syberyjski (*Eleutherococcus senticosus*)
- żeń-szeń brazylijski (*Pfaffia paniculata*)



Żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*)

Właściwości:

✓ immunomodulujące

indukcja ekspresji mRNA dla IL-2 i IL-1 α , INF- γ , GM-CSF)

aktywacja limfocytów A i B, komórek NK i makrofagów

✓ wpływ na OUN

poprawa zdolności proliferacji progenitorów komórek nerwowych

podwyższenie stężenia acetylochliny, serotoniny, norepinefryny i dopaminy

✓ antystresowe

pobudzenie układu przysadkowo-nadnerczowego – jest agonistą receptora glukokortykosteroidowego

✓ przeciwbólowe

blokowanie działania substancji P

Żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*)

Właściwości:

- ✓ **usprawnia układ naczyniowy**

- zwiększenie produkcji NO w śródbłonku naczyń
 - hamowanie wytwarzania prostacyklin

- ✓ **kardioprotekcja**

- na modelu zwierzęcym ograniczenie remodelowania komory serca i zmniejszenie hipertrofii mięśnia sercowego

- ✓ **przeciwpłytkowe**

- ✓ **poprawa gospodarki węglowodanowej**

- zwiększenie wydzielania insuliny i
 - zwiększenie liczby receptorów dla insuliny

- ✓ **przeciwnowotworowe**

- zmniejszenie angiogenezy nowotworów
 - wzmożenie apoptozy komórek rakowych

Żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng*)

Dane kliniczne:

- podwójnie zaślepione, kontrolowane klinicznie, równoległe badanie kliniczne
- pacjenci z cukrzycą typu 2 i współistniejącym nadciśnieniem tętniczym
- pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup stosujących ekstrakt z żeń-szenia lub placebo w dziennej dawce 3g przez okres 12 tygodni jako dodatek do standardowej terapii hipotensyjnej i hipoglikemizującej (diet lub leki)
- oceniano sztywność tętnic za pomocą indeksu powiększania (AI) oraz ciśnienie krwi

Wyniki:

- 64 pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 (płeć: 22 M:42 F, wiek: 63 ± 9.3 lat, BP: $145 \pm 10.8/84 \pm 8.0$ mmHg, HbA1c: $7.0 \pm 1.3\%$, glukoza na czczo (FBG): 8.1 ± 2.3 mmol/L)
- w porównaniu z placebo, stosowanie 3g żeń-szenia istotnie obniżyło indeks powiększania o 5.3% ($P=0.041$) i SBP o 11.7% ($P<0.001$)
- nie zaobserwowano zmian w wartości DBP

Żeń-szeń (*Panax ginseng*)

Działania niepożądane:

- ✓ krwawienia z pochwy i mastalgia, pobudzenie OUN i nadciśnienie tętnicze (dawki >3,0g/dobę)

INTERAKCJE:

- ✓ z lekami przeciwdepresyjnymi i inhibitorami monoaminooksydazy (fenelezyna, trancypromina i moklobenid) - nasila ich działanie, symptomy grypopodobne
- ✓ ze stymulatorami centralnego systemu nerwowego (kofeina, amfetamina, sybutramina) - nasilenie działania tych leków (objawy pobudzenia, pocenia się, nieregularnego rytmu serca)
- ✓ z amlodypiną, diltiazemem, enalaprylem, kaptoprylem - zmniejsz ich działanie, podwyższa ciśnienie krwi
- ✓ z lekami przeciwcukrzycowymi (insuliną metforminą, akarbozą i PSU) - zwiększenie działania
- ✓ z acenokumarolem i warfaryną - antagonistą tych leków
- ✓ z alkoholem - zmniejsza jego stężenia (nawet do 30)

Aloes zwyczajny

(*Aloe vera*, *Aloe barbadensis*)

ponad 140 biologicznie aktywnych składników:

monosacharydy, polisacharydy (acemannan , glukomannan), antrachinony (aloina, aloemodyna), kwas cynamonowy, kwas salicylowy, sole mineralne, witaminy(betakaroten, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, E), enzymy, fosfolipidy, aminokwasy

Właściwości:

- ✓ przeciwbólowe (naturalny kwas salicylowy, mleczan magnezowy)
- ✓ przeciwzapalne (kampesterol, bradykinazę)
- ✓ przeciwbakteryjne (fenole, kwas cynamonowy, lupeol, związki siarkowe)
- ✓ stosowany w leczeniu bakteryjnych infekcji przewodu pokarmowego
- ✓ korzystny wpływ w terapii wrzodów trawiennych (zmniejsza stężenie kwasu solnego)
- ✓ przyspiesza proces gojenia (rany skóry, owrzodzenia, oparzenia, odmrożenia, jest pomocny w gojeniu zarówno ran zewnętrznych jak i wewnętrznych)
- ✓ pobudza wzrost i naprawę skóry
- ✓ silny środek przeczyszczający przeciwdziała powstawaniu kamieni nerkowych lub zmniejsza ich rozmiary
- ✓ stosowany miejscowo u osób z bolesnymi hemoroidami stosowany do leczenia trądziku

Aloes zwyczajny (*Aloe vera*, *Aloe barbadensis*)

Badanie kliniczne:

- przeszukano bazy danych (MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, AMED, Global Health) w latach 1947 do 2013 pod kątem stosowania leków roślinnych w stanach zapalnych jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego – UC i choroba Leśniowskiego-Crona - CD)
- oceniano odpowiedź na stosowaną terapię oraz częstość remisji

Wyniki:

- 21 randomizowanych badań klinicznych (14 UC i 7 DC), 1484 pacjentów (średnia wieku 41, 50% kobiety)
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego – żel aloesu zwyczajnego, sok z pszenicy zwyczajnej, ekstrakt z andrografisa (HMPL-004) i Xilei-san wykazały wyższą skuteczność w indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w porównaniu z placebo. Guma z żywicy *Boswellia serrata* i nasiona babki jajowatej były równie skuteczne jak mesalazyna, podczas gdy stosowanie olejku z wiesiołka dwuletniego wiązało się z podobną częstością nawrotów jak stosowanie kwasów omega-3
- Choroba L-S - bylica piołun i *Tripterygium wilfordii* wykazały większą skuteczność w indukcji remisji i zapobieganiu klinicznemu nawrotom choroby leczonej operacyjnie w porównaniu z placebo

Aloes zwyczajny (*Aloe vera*, *Aloe barbadensis*)

INTERAKCJE:

- ✓ z glikozydami nasercowymi - nasila ich działanie
- ✓ z lekami przeciowarytmicznymi (**werapamilem**) - wzrost wydalania potasu, ryzyko hipotensji, zaczerwienienia twarzy, zawroty głowy, obrzeki
- ✓ z lekami moczopędnymi (**furosemid, hydrochlorotiazyd**) - zwiększ ryzyko hipokaliemii, hipomagnezemii, hipokalcemii, zaburzeń słuchu i reakcji alergicznych



Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*)

biologicznie czynne substancje:

estry kwasu izowalerianowego, kwas walerenowy, waleranon, walerenal

łagodny środek uspokajający i ułatwiający zasypianie



Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*)

Badanie kliniczne:

- 51 berlińskich szpitali powiązanych w sieci
- 102 przypadki idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki i 750 grupy kontrolnej
- lata 2002-2011
- dokładnie oceniono wywiad medyczny, dane kliniczne i laboratoryjne, stosowanie leków (ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej etiologii polekowej u każdego pacjenta indywidualnie) poprzez wystandaryzowany schemat przyczynowości według kryteriów the World Health Organization
- ryzyko związane z lekami było ilościowo oceniane przy pomocy ilorazu szans (OR) z 95% przedziałem ufności w przypadku kontroli z bezwarunkowej regresji logistycznej

Wyniki:

- potwierdzono trzustkowa toksyczność niektórych leków, włączając azatioprynę (OR 5.1; 95% CI 1.9-13.5), fenofibrat (OR 12.2; 95% CI 2.3-69.1), mesalazynę (OR 3.3; 95% CI 1.1-9.5) lub inhibitory enzymu konwertującego
- potencjał toksyczny w stosunku do trzustki wykazała również merkaptopuryna, leflunomid a także tocilizumab
- stwierdzono również wzrost ryzyka pankreatotoksycznego dla dwóch leków roślinnych: hakorośli i korzenia kozłka

Kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*)

INTERAKCIE:

- ✓ z lekami przeciwdrgawkowymi i uspokajającymi (barbiturany) - potęguje ich działanie i zwiększ ryzyko wystąpienie działań niepożądanych (niewydolność serca)
- ✓ z lekami przeciwdepresyjnymi (fluoksetyna, amitryptilina, klomipramina, doksepina) - wzmacnia działanie tych leków i działań niepożądanych (zaparcia, osłabienie nudności, wymioty, przyrost masy ciała, tachykardia)
- ✓ z lekami przeciwlękowymi (alprazolam, diazepam, buspiron) - wzmacnia działanie tych leków i ryzyko działań ubocznych
- ✓ z haloperidolem - hepatotoksyczność
- ✓ z lekami przeciwbólowymi, β -blokerami oraz znieczulającymi miejscowo – potęgują uspokajające działanie tego leku

Błonnik pokarmowy

INTERAKCIE:

- ✓ **z litem** - zmniejsza jego stężenie we krwi (do 50%)
- ✓ **z TLPD (amitryptylina, imipramina, doxepina)** - obniża ich wchłanianie
- ✓ **z lewodopą** - zwiększa jej stężenie we krwi
- ✓ **z lekami hipoglikemizującymi** - zmniejsza ich wchłanianie, nie wpływa na ich działanie
- ✓ **z lekami obniżającymi poziom cholesterolu** - znaczne obniżenie poziomu lipidów (można redukować dawki tych leków)
- ✓ **z digoksyną i metyldigoksyną** – zmniejsza wchłanianie tych leków (ryzyko niewydolności serca i zaburzeń rytmu)

Flawonoidy i furanokumaryny

są w grejpfrucie i niektórych pomarańczach

flawonidy – naringenina, kwercetyna, kampferol

furanokumaryny -6,7-dihydroksybergamotyna



Flawonoidy i furanokumaryny

INTERAKCJE:

- ✓ blokują enzymy cytochromu P-450 CYP3A4 w wątrobie i jelicie cienkim
- ✓ **z blokerami kanałów wapniowych** - obniżenie ciśnienia tętniczego i bóle głowy
- ✓ **z lekami przeciwhistaminowymi** – wzrost ryzyka zaburzeń rytmu serca
- ✓ **z niektórymi antybiotykami** - wydłużają czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia, ale nie wpływają na parametry farmakokinetyczne
- ✓ **ze statynami** -hamują ich metabolizm (wzrost ryzyka miolizy i uszkodzenia wątroby)
- ✓ **z cyklosporyną** - wzrost jej stężenia – ryzyko drgawek i wzrostu RR

Nie spożywać grejpfrutów przez ok. 4 godziny przed i po przyjęciu leku

Ostroplest plamisty (Silybum marianum)

sylimaryna = sylibina, sylikrystyna, sylidianina (lipofilny kompleks flawonoligandów)

70 - 80% sylimaryny

Właściwości farmakologiczne:

✓ choroba wątroby

zmniejsza peroksydację, wymiata wolne rodniki, podwyższa poziom glutationu oraz dysmutazy nadtlenkowej, działanie przeciwzapalne, hamuje włóknienie wątroby

✓ działanie chemioterapeutyczne

model zwierzęcy

✓ wpływ na laktację

zwiększa wydzielanie prolaktyny (model zwierzęcy)

Ostroplest plamisty (*Silybum marianum*)

Badania kliniczne:

- 72 pacjentów z NAFLD
- oceniano parametry metaboliczne, wątrobowe oraz przeciwzapalne po okresie 3 miesięcznej restrykcyjnej diety i przed leczeniem sylimaryną (dwa razy dziennie doustnie)
- oceniano również echogeniczność wątroby
- ocena końcowa dokonana po 6 miesiącach terapii.

Wyniki:

- stężenie niektórych parametrów metabolicznych i przeciwzapalnych nieistotnie obniżyło się po okresie 6-miesięcznego stosowania leku
- uzyskano istotną redukcję parametrów Steato testu, AlAt, AspAt i GGTP ($P < 0.001$)
- wskaźnik AST/ALT nie zmienił się.
- wskaźnik świecenia wątrobowo-nerkowego jako wykładnik stłuszczenia wątroby znacząco zmalał ($P < 0.05$)

Ostroplest plamisty (*Silybum marianum*)

Badania kliniczne:

Variables	Before	After	P value
Age (yr)		44 ± 3.2	
Sex (M/F)		40/32	
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 1.67	26.4 ± 1.34	NS
Fasting plasma glucose (mg/mL)	105.7 ± 0.8	101 ± 0.5	NS
HOMA-IR	6.42 ± 0.4	5.27 ± 1.2	NS
Total Cholesterol (mg/dL)	205.7 ± 9.3	200.6 ± 8.1	NS
LDL-C (mg/mL)	157.4 ± 4.3	136 ± 1.8	NS
HDL-C (mg/mL)	43.6 ± 2.1	45.8 ± 1.1	NS
Triglycerides (mg/mL)	178.4 ± 4.1	155.7 ± 3.4	NS
Steato test	0.71 ± 0.07	0.40 ± 0.05	< 0.001
ALT (U/L)	109.48 ± 4.4	75.12 ± 3.3	< 0.01
AST (U/L)	72.39 ± 8.4	48.65 ± 3.2	< 0.01
AST/ALT ratio	0.66 ± 0.4	0.64 ± 0.9	NS
γ-GT (IU/L)	45.51 ± 1.2	29.33 ± 1.1	< 0.001
TNF-α (pg/mL)	16.2 ± 0.9	9.7 ± 0.7	< 0.001
Hepatorenal ratio	2.5 ± 0.3	1.8 ± 0.6	< 0.05

Ostroplest plamisty (*Panax ginseng*)

Działania niepożądane:

- ✓ ryzyko porównywalne z placebo
- ✓ bóle głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości dermatologiczne

INTERAKCJE:

- ✓ brak danych

Dawkowanie:

- ✓ 28-42 mg/dobę (w trzech dawkach podzielonych)

Palma sabalowa (*Pserenoa repens*, *Sabal serrulata*)

fitosterole, alkohole alifatyczne, związki poliporenowe i flawonoidy
85-95% zawartość kwasów tłuszczowych i steroli

Właściwości farmakologiczne:

- ✓ terapia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
 - hamuje 5- α reduktazę (konwersja testosteronu do dihydrotestosteronu)
 - hamuje wiązanie DHT do receptorów androgenowych
 - zahamowanie czynników wzrostowych
 - blokada α 1-receptorów adrenergicznych
 - hamowanie mediatorów prozapalnych

Palma sabalowa (*Pserenoa repens*, *Sabal serrulata*)

Badania kliniczne:

1

- ✓ 30 randomizowanych badań klinicznych
- ✓ mężczyźni z objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego
- ✓ w 14 badaniach brak poprawy
- ✓ w porównaniu z placebo istotnie zmniejsza częstomocz nocny
(nie istotnie po zawężeniu grupy do badań o wyższej jakości i większej grupie badanych osób)

2

- ✓ badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, bez placebo
- ✓ 6 oraz 12 miesięcy

dawka 320 mg/d = 5 mg/d finasterydu = 0,4 mg/d tamsulozyny

Palma sabalowa (*Pserenoa repens*, *Sabal serrulata*)

Działania niepożądane:

- ✓ bóle brzucha, nudności, biegunka, zmęczenie, bóle głowy, obniżenie libido, nieżyt nosa
- ✓ zapalenie trzustki, hepatotoksyczność, ryzyko krwawienia

INTERAKCJE:

- ✓ brak
- ✓ nie wpływa na oznaczenie PSA

Kava kava (*Piper methysticum*)

pieprz metystynowy

kawalaktyny - metystyna, jangonina, kavaina i ich dihydropochodne
działa uspokajająco i przeciwlękowo

Uwaga!!!

- ✓ ustawa z dnia 20 marca 2009 r. o zmianie ustawy o przeciwdziałaniu narkomanii posiadanie roślin żywych, suszu, nasion, wyciągów oraz ekstraktów z kava kava jest w Polsce nielegalne.
- ✓ tym samym Polska jest obecnie jedynym państwem świata, w którym posiadanie tej rośliny jest całkowicie zakazane i może być karane pozbawieniem wolności.



Kava kava (*Piper methysticum*)

Summary of the 2-Year Carcinogenesis and Genetic Toxicology Studies of Kava Kava Extract

	Male F344/N Rats	Female F344/N Rats	Male B6C3F1 Mice	Female B6C3F1 Mice
Doses in corn oil by gavage	0, 0.1, 0.3, or 1.0 g/kg	0, 0.1, 0.3, or 1.0 g/kg	0, 0.25, 0.5, or 1.0 g/kg	0, 0.25, 0.5, or 1.0 g/kg
Body weights	1.0 g/kg group 10% less than the vehicle control group after week 65	1.0 g/kg group 10% less than the vehicle control group after week 41	Dosed groups generally similar to the vehicle control group	1.0 g/kg group 11% less than the vehicle control group after week 21
Survival rates	34/49, 35/50, 34/50, 31/50	34/50, 35/50, 24/50, 34/50	34/50, 33/50, 35/50, 36/50	38/50, 34/50, 45/50, 37/50
Nonneoplastic effects	<u>Liver</u> : hepatocyte, hypertrophy (0/49, 2/50, 2/50, 22/50); centrilobular, fatty change (1/49, 7/50, 4/50, 21/50) <u>Stomach, Forestomach</u> : inflammation (8/49, 4/50, 9/50, 22/50); ulcer (4/49, 0/50, 6/50, 13/50); epithelium, hyperplasia (6/49, 4/50, 11/50, 27/50) <u>Kidney</u> : severity of nephropathy (1.4, 1.2, 1.8, 3.1); pelvis, transitional epithelium, hyperplasia (0/49, 1/50, 1/50, 15/50) <u>Eye</u> : retina, degeneration (6/49, 6/50, 10/50, 16/50) <u>Pancreas</u> : acinus, metaplasia, hepatocyte (0/49, 0/50, 0/50, 6/50)	<u>Liver</u> : hepatocyte, hypertrophy (5/50, 2/50, 3/50, 33/50) <u>Stomach, Forestomach</u> : inflammation (5/49, 7/50, 7/50, 13/50); ulcer (1/49, 1/50, 3/50, 7/50); epithelium, hyperplasia (5/49, 6/50, 8/50, 19/50) <u>Kidney</u> : nephropathy (34/50, 35/50, 37/50, 43/50) <u>Eye</u> : retina, degeneration (5/50, 5/50, 5/50, 12/50) <u>Pancreas</u> : acinus, metaplasia, hepatocyte (0/49, 1/50, 0/50, 4/50)	<u>Liver</u> : centrilobular, hypertrophy (0/50, 34/50, 30/50, 39/50); eosinophilic focus (28/50, 32/50, 42/50, 43/50); angiectasis (3/50, 6/50, 7/50, 10/50); necrosis (3/50, 10/50, 7/50, 13/50)	<u>Liver</u> : centrilobular, hypertrophy (0/50, 20/50, 48/50, 49/50); eosinophilic focus (9/50, 7/50, 16/50, 26/50) <u>Stomach, Forestomach</u> : inflammation, chronic (3/50, 6/50, 21/50, 22/50); epithelium, hyperplasia (3/50, 6/50, 23/50, 24/50); erosion (0/50, 1/50, 14/50, 11/50); ulcer (0/50, 2/50, 3/50, 6/50)
Neoplastic effects	None	None	<u>Liver</u> : hepatoblastoma (0/50, 4/50, 9/50, 12/50)	<u>Liver</u> : hepatocellular carcinoma (3/50, 13/50, 8/50, 8/50); hepatocellular adenoma or carcinoma (10/50, 21/50, 20/50, 13/50)
Equivocal findings	<u>Testes</u> : interstitial cell, adenoma (37/49, 44/50, 49/50, 46/50)	None	None	None
Level of evidence of carcinogenic activity	Equivocal evidence	No Evidence	Clear evidence	Some evidence
Genetic toxicology				
Bacterial gene mutations:	Negative in <i>Salmonella typhimurium</i> strains TA97, TA98, TA100, and TA1535 with and without S9; negative in <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 with and without S9			
Micronucleated erythrocytes Mouse peripheral blood <i>in vivo</i> :	Negative in males and females			

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of kava kava extract (CAS No. 9000-38-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Gavage Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.

2012;571:1-186.

Kava kava (*Piper methysticum*)

INTERAKCJE:

- ✓ z lekami uspokajającymi i przeciderpresyjnymi (diazepam, nitrazepam, fenobarbital, fenobarbital, alprazolam, flukosetyna, amitryptilina, klomipramina) - potęguje siłę ich działania, w tym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych
- ✓ z lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona (lewodopa) - zmniejsza ich skuteczność

Nasiona Inu (*lini semens*)

- wchłanianie jelitowej jednocześnie stosowanych leków takich jak minerały, witaminy (B₁₂), glikozydy nasercowe, pochodne kumaryn, karbamazepiny i litu może być opóźnione
- nasienia Inu nie powinno się podawać na ½ -1 h przed lub po przyjęciu innych produktów leczniczych
- aby zmniejszyć ryzyko niedrożności jelit nasienie Inu powinno być stosowane wyłącznie pod nadzorem medycznym z produktami leczniczymi hamującymi perystaltykę jelit takimi jak opioidy, loperamid.
- jeżeli lek jest przyjmowany jednocześnie z posiłkiem przez osobę chorą na cukrzycę stosującą insulinę, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny
- stosowanie leku jednocześnie z hormonami tarczycy wymaga nadzoru medycznego ponieważ dawki hormonów tarczycy mogą wymagać dopasowania.



Centrum Informacji o Lekach

www.leki-informacje.pl

Morwa biała (*Morus alba*)

- cukrzyca?
- dyslipidemia?
- nadciśnienie tętnicze?
- przeziębienie i jego objawy (bole stawów, mięśni, katar, bóle uszu)?
- stany zapalne dróg oddechowych?
- wypadanie włosów, przedwczesne siwienie?
- antyowrzodzeniowy?
- antyoksydant?

Morwa biała (*Morus alba*)

Działania niepożądane:

?

Interakcje:

?

Stosowanie u kobiet ciężarnych i karmiących:

?

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe:

?

Modyfikacja terapii u pacjentów z niewydolnością nerek:

?

Suplementy diety, które nie powinno się stosować !!!

Nazwa handlowa, naukowa nazwa rodzajowa rośliny,	Zamierzone działanie	Substancje toksyczne, skutki	Uwagi
Tojad <i>Aconitum sp.</i>	przeciwbólowe	alkaloid, objawy niepożądane ze strony serca i OUN	nie stosować
Kwas kokornakowy <i>Aristolochia sp.</i>	tradycyjny lek chiński; szereg zastosowań	działanie rakotwórcze, nefrotoksyczność	nie stosować
Pluskwica groniasta <i>Cimicifuga racemosa</i>	objawy menopauzy	hepatotoksyczność	nie stosować
Ogórecznik lekarski <i>Borago officinalis</i>	przeciwzapalne, moczopędne	alkaloidy pirolizydynowe, hepatotoksyczność	nie stosować
Krzew kreozotowy <i>Larrea tridentata</i>	przeciwzakaźniowe; antyoksydacyjne	hepatotoksyczność	nie stosować
Podbiał pospolity <i>Tussilago farfara</i>	przeciw infekcjom górnych dróg oddechowych	alkaloidy pirolizydynowe, hepatotoksyczność	nie dopuścić do połknięcia żadnej części rośliny, miejscowo przez 4-6 tygodni można stosować liście
Żywokost lekarski <i>Symphytum sp.</i>	ułatwiające trawienie; stosowany miejscowo ułatwia gojenie się ran	alkaloidy pirolizydynowe, hepatotoksyczność	nie dopuścić do połknięcia, stosować miejscowo nie dłużej niż 4-6 tygodni

Suplementy diety, które nie powinno się stosować !!!

Nazwa handlowa, naukowa nazwa rodzajowa rośliny,	Zamierzone działanie	Substancje toksyczne, skutki	Uwagi
Efedra <i>Ephedra sp.</i>	wspomagające dietę; stymulujące; rozszerzające oskrzela	toksyczność wobec serca i OUN	nie stosować u pacjentów z zagrażającym udarem, zawałem serca, niestabilnym ciśnieniem krwi, drgawkami, fobia społeczną
Ożanka <i>Teucrium chamaedrys</i>	wspomagające dietę	hepatotoksyczność	nie stosować
Wyciąg z gruczołów dokrewnych (nadnerczy, grasicy i tarczycy)	substytucja hormonalna	ryzyko przeniesienia bakterii, wirusów lub prionów; wahania wartości hormonów	nie stosować
Wyciąg z ludzkiego łożyska	przeciwzapalne; przeciwreumatyczne	ryzyko przeniesienia bakterii, wirusów lub prionów	nie stosować
<i>Jin Bu huan</i>	przeciwbólowe; uspokajające	hepatotoksyczność	nie stosować
Mięta polej <i>Mentha pulegium</i>	ułatwiający trawienie; wywołujący krwawienia miesiączkowego; działanie aborcyjne	toksyczne działanie pulegonu lub jego metabolitów, niewydolność wątroby i nerek	nie stosować

Suplementy diety, które nie powinno się stosować !!!

Nazwa handlowa, naukowa nazwa rodzajowa rośliny,	Zamierzone działanie	Substancje toksyczne, skutki	Uwagi
Szkarłatka amerykańska <i>Phytolacca americana</i> .	przeciwreumatyczne	krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka	nie stosować
Mleczko pszczele <i>Apis mellifera</i>	tonizujące	skurcz oskrzeli, anafilaksja	nie stosować u pacjentów z przewlekłą alergią lub schorzeniami dróg oddechowych; astmą, POCHP, atopią, rozedmą płuc
Sasafras lekarski <i>Sassafras albidum</i>	rozrzedzające krew	olej safrolowy, działanie hepatokarcynogenne u zwierzt	nie stosować

Proponowane postępowanie ze suplementami diety przed zabiegami operacyjnymi wg Centrum informacji o leku

Lek roślinny	Czas odstawienia leku przed operacją
Czosnek (krwaienia)	przynajmniej 7 dni
Miłorząb (krwawienia)	Przynajmniej 36 godzin
Żeń-szeń (hipoglikemia, krwawienia)	Przynajmniej 7 dni
Dziurawiec (hamowanie działania wielu leków: m.in. Przeciwwkrzepliowych, cyklosporyny)	Przynajmniej 5 dni
Kozłek lekarski (przedłużenie narkozy, objawy abstynencji)	Gwałtowne odstawienie przeciwwskazane, przy objawach abstynencji - benzodiazepiny



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

Witaminy - Interakcje

Witamina B3 (niacyna)

- ✓ lepszy efekt terapeutyczny stosowania statyn (lowastatyny)
- ✓ **z gryzeofulwiną** - wzrost biodostępności i ryzyka działań niepożądanych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pancytopenia, uszkodzenie wątroby i nerek)

Witamina B6 (pirydoksyna)

- ✓ z lekami przeciwdrgawkowymi, uspokajającymi z grupy barbituranów i lewodopą - zmniejsza aktywność tych leków

Witamina B9 (kwas foliowy)

- ✓ z **fenytoiną** - obniża jej aktywność

Podczas stosowania fenytoiny należy ocenić stężenie folianów (co 6 miesięcy)!

Witamina C (kwas askorbinowy)

- ✓ **z manganem i żelazem** - wzrost ich wchłaniania
- ✓ **z selenem, miedzią, wanadem, kobaltem i rtęcią** - zmniejsza ich toksyczność
- ✓ **z kwasem acetylosalicylowym** - istotne zmniejszenie skutków udaru mózgu związanego z peroksydacją lipidów

Witamina E (tokoferol)

- ✓ **z lekami przeciwzakrzepowymi** - sprzeczne informacje (zmniejsza lepkość krwi)
- ✓ **z gryzeofulwiną** - zwiększa stężenie leku przeciwgrzybiczego i ryzyko działań niepożądanych (zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pancytopenia, hepato i nefrotoksyczność, objawy neurologiczne oraz uczulenia)



UNIWE
MEDYC
W ŁÓDZ

Minerały - Interakcje

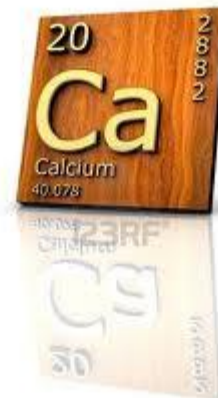
Magnez

- ✓ **z lekami hipotensyjnymi (kaptopril)** - obniża ich biodostępność
- ✓ **z preparatami żelaza** - zmniejsza wchłanianie tego makroelementu
- ✓ **z lekami przeciwbakteryjnymi** - obniża ich absorpcję (tworzenie trudno rozpuszczalnych kompleksów)
- ✓ **z tiklopidyną, ketokonazolem, chlorpromazyną, klonazepanem i glikozydami nasercowymi** - zmniejsza ich działanie
- ✓ **z teofiliną, lewodopą** - zwiększa ich działanie i ryzyko skutków ubocznych (nudności, wymioty, bóle głowy, rozdrażnienie, bezsenność, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu)
- ✓ **z jonami wapnia** - jony te zmniejszają wchłanianie magnezu
- ✓ **z lekami moczopędnymi** - leki te zwiększają wchłanianie tego pierwiastka



Wapń

- ✓ **z blokerami kanału wapniowego (werapamilem)** – zmniejsza ich wchłanianie (są plusy i minusy)
- ✓ **z tetracyklinami i fluorochinolonami** – obniża ich absorpcję.
Nawet niewielkie ilości mleka w kawie lub herbacie mogą istotnie zmniejszyć biodostępność, np. tetracyklin
- ✓ **z glikozydami nasercowymi** – zwiększa ich toksyczność



Żelazo

- ✓ **z tetracyklinami** - zmniejsza ich działanie
- ✓ **z lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona i lekami hipotensyjnymi (kaptopril)** - zmniejsza wchłanianie tych leków
- ✓ **z bisfosfonianami** - obniżają absorpcję tego pierwiastka

Po przyjęciu leku nie należy spożywać pokarmów bogatych w wapń oraz preparatów zobojętniających jony wapnia i żelaza (w tym leków zobojętniających kwas solny soku żołądkowego).





UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

Suplementy diety

Koenzym Q

CoQ, CoQ10, **ubichinon**

mitochondria serca, nerek, wątroby i mięśni szkieletowych

silny antyoksydant

obniżone stężenie u chorych z chorobą Parkinsona

Zastosowanie:

- nadciśnienie tętnicze (obniżenie SBP o 11 mmHg i DBP o 7 mmHg – *publication bias*)
- niewydolność serca (niskie stężenie wiąże się z gorszym rokowaniem, poprawa EF o 3,7%)
- choroba niedokrwienna serca (poprawa HDL i Lp(a), zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonów po AMI o 1,5%)
- zapobieganie miopatii postatycznej (statyny obniżają poziom Q10?)

Koenzym Q

Badanie kliniczne:

Table 1 CoQ10 supplementation in obesity in human and animals studies.

Type of study	Reference	Target population	Treatment	Significant effects
Human	Van Gaal et al. (1984) ⁵⁵	Morbidly obese patients on caloric restriction	2 months	Larger weight loss
Animal	Carmona et al. (2009) ⁵⁶	<i>ob/ob</i> mice	10 mg/kg/day, ip administration, for 13 days	Decreased TNF α mRNA expression in adipose tissue Decreased lipid parameters in blood Increased lipid oxidation in adipose tissue
	Kunitomo et al. (2008) ⁵⁷	SHR/NDmcr- <i>cp/cp</i> rats fed a high-fat diet	0.07%, 0.2%, and 0.7% in the diet, for 26 weeks	Decreased oxidative stress, nitrosative stress, inflammation, hypertension, and hyperinsulinemia
	Sohet et al. (2009) ⁵⁸	C57Bl6J mice fed a high-fat diet and 21% fructose in the water	1% in the diet, for 60 days	Tendency or significant increase of the expression of genes involved in inflammation following high-fat diet supplemented with fructose CoQ10 tended to blunt this effect
	Ratnam et al. (2009) ⁵⁹	Sprague-Dawley rats fed a high-fat diet	Coadministration of CoQ10 and ellagic acid in suspension or in nanoCAPs	Improvement of hyperlipidemia and endothelial function

Abbreviations: ip, intraperitoneal; nanoCAPs, nano-co-encapsulated antioxidant particles; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

Koenzym Q

Działania niepożądane:

- ✓ dawki powyżej 3000 mg/d
- ✓ <1% objawy ze strony przewodu pokarmowego
- ✓ wysypka plamisto-gudkowa i małopłytkowość
- ✓ drażliwość, zawroty i bóle głowy

INTERAKCJE:

- ✓ z warfaryną – Q10 zmniejsza jej skuteczność

Dawkowanie:

- ✓ 30 mg/d to minimum
- ✓ 100 – 600 mg/d (2 - 3 dawki) wpływa na mięsień sercowy

Glukozamina

skorupiaki

niezbędna w procesie wytwarzania chrząstki stawowej
siarczany i chrolowodorki (ten jest nieskuteczny)
produkcja glikozaminoglikanów

Zastosowanie:

- ✓ choroba zwyrodnieniowa stawów (doustnie i dostawowo – 1500mg/d)
- ✓ nie działa bezpośrednio przeciwbólowo

Działania niepożądane:

- ✓ sporadycznie, biegunka i nudności
- ✓ alergiczna reakcja krzyżowa u uczulonych na skorupiaki

INTERAKCJE:

- ✓ z warfaryną - wzrost INR i ryzyka krwawień (efekt zależny od dawki)

Glukozamina

Badanie kliniczne:

Tabela 1: Charakterystyka badań włączonych do analizy

	Methods	Participants	Interventions	Outcome measures	Notes
Wilkens <i>et al</i> ³⁰	RCT Double-blind Single centre	Outpatients (N=250) Country—Norway Mean age 48.5, 48.4% female Inclusion criteria: Chronic LBP >6 months, MRI findings indicating degenerative lumbar OA, age >25	1500 mg glucosamine sulphate versus placebo for 6 months	Primary outcome: disability—RMDQ Secondary outcomes: pain at rest and during activity (11-point scale), quality of life (QOL): EQ-5D and EQ-VAS, global perception of effect (7 point scale) Adverse effects	Sponsored by Pharma Nord
Tant <i>et al</i> ³¹	RCT Open-label Single centre	Outpatients (N=36) Country—Belgium Mean age 64, 43.8% female Inclusion criteria: LBP >12 weeks with associated signs of lumbar arthrosis on radiography, pain score on VAS >3 mm	Conventional treatment (CT) (anti-inflammatory and physical therapy) plus glucosamine complex (containing equivalent: 1500 mg glucosamine, 200 mg of Ribes nigrum, 2000 mg methylsulfonylmethane and 100 mg colloidal silicon) for 12 weeks vs CT alone	Primary outcome: pain at rest on VAS Secondary outcomes: lumbar stiffness on VAS, 2 QOL questionnaires —ODI and RMDQ, global assessment of treatment (satisfied or not) Adverse effects	Sponsored by Pierre Fabre Sante
Leffler <i>et al</i> ³²	RCT (cross-over) Double-blind Single centre	Outpatients (N=34, 23 back patients) Country—USA Mean age 43.5 100% male Inclusion Criteria: chronic knee or low back pain on most days for at least 3 months and radiographic evidence of degenerative joint disease	16 weeks (8 weeks each arm). 1500 mg glucosamine hydrochloride, 1200 mg chondroitin sulphate, 228 g manganese ascorbate vs placebo	Pain (VAS scores), Function: Lequesne Index (knee), RMDQ (back), patient assessment of handicap, physician assessment of severity and physical examination scores	Patients from US Navy diving and special warfare community Mixed population of knee and back pain (21—knee OA, 23—spinal degenerative joint disease Data separated by site for analysis Sponsored by Nutramax

Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ Open*.2013 Jun 20;3(6). pii: e001167. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001167. Print 2013.

Glukozamina

Badanie kliniczne:

Tabela 2: Wpływ glukozaminy na końcowy efekt bólów pleców

Study	Risk-of-bias	Method of assessment	Key findings	Notes
Wilkens <i>et al</i> ³⁰	Low	Low back and leg pain intensities during activity and rest measured by 11-point numeric pain rating scale (NRS) Patients assessed at baseline, 6 weeks, 3 months, 6 months, 1 year	Baseline NRS LBP at rest for the glucosamine group was 3.7 (95% CI 3.3 to 4.1) and 3.9 (95% CI 3.5 to 4.3) for placebo. The 6-month NRS score was 2.5 (95% CI 2.1 to 2.9) for glucosamine and 2.4 (95% CI 2.0 to 2.8) for placebo. No statistical difference in change between the two groups found at 6 months (p=0.91) for LBP at rest and (p=0.97) for LBP during activity	No significant difference between glucosamine and placebo
Tant <i>et al</i> ³¹	High	VAS for pain at rest and on movement (0–10 cm) measured every 4 weeks	At week 4, mean change from baseline VAS scores for pain at rest was significantly greater in the glucosamine group compared with control group (–2.18 vs +0.13, p<0.001). Difference also significant at 8 and 12 weeks (both p<0.01). The between-group difference in mean VAS scores for pain on movement was only significant at week 12 (2.08) in glucosamine group vs (4.00) in control group; (p=0.029)	Significant difference between CT +glucosamine and CT
Leffler <i>et al</i> ³²	Low	VAS for pain recorded at clinic visits (0–10 cm) VAS for pain recorded in a daily diary by patients (VAS 0–7 cm). Assessed after weeks 7&8 Knee and back data were separated in later analysis	Back: The VAS for pain showed a mean change of -28.0% when medication was compared to placebo during the clinic visit (p>0.06) and -21.0% in the diary data (p>0.06). No CI	No significant effect on back pain between glucosamine and placebo

Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ Open*.2013 Jun 20;3(6). pii: e001167. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001167. Print 2013.

Glukozamina

Badanie kliniczne

Study	Risk-of-bias	Method of function assessment	Key findings	Notes
Wilkins <i>et al</i> ⁸⁰	Low	RMDQ	At baseline, mean RMDQ scores were 9.2 (95% CI 8.4 to 10.0) for glucosamine and 9.7 (95% CI 8.9 to 10.5) for the placebo group. At 6 months, the mean RMDQ score was the same for the glucosamine and placebo groups (5.0; 95% CI 4.2 to 5.8). No statistically significant difference in change between the groups found when assessed at 6 months and 1 year (p=0.72)	No significant difference between placebo and glucosamine
Tant <i>et al</i> ⁸¹	High	RMDQ and ODI	Mean score on the ODI significantly improved from baseline at weeks 4, 8 and 12 in the glucosamine group (all p<0.001). In the control group no significant improvement in score until week 12 (p<0.001). At 12 weeks: significant difference in ODI score between the 2 groups (p=0.028) At baseline, mean RMDQ scores were 9.76 for glucosamine and 7.86 for placebo group. Mean RMDQ scores significantly improved from baseline at weeks 4, 8 and 12 in both groups (all p<0.001) but no significant between-group differences found	No significant difference between CT+glucosamine and CT for RMDQ but significant difference for ODI
Leffler <i>et al</i> ⁸²	Low	RMDQ	Back: Mean baseline RMDQ score was 6.9 with a mean change of -13.7% when medication was compared to placebo (p>0.06) No CI	No significance difference between placebo and glucosamine

Tabela 3: Efekt glukozaminy na parametry końcowe

Glukozamina

Badanie kliniczne

**Tabela 4: Działania
niepożądane**

Study	Risk-of-bias	Monitoring	Adverse effects	Notes
Wilkens <i>et al</i> ⁸⁰	Low	Adverse events, blood pressure (bp) monitored every visit Fasting blood glucose, cholesterol levels before and following intervention	Adverse events (n=86), 40 in glucosamine group, 46 in placebo group. ~30% of patients had adverse events 10 patients withdrew due to adverse events Adverse events: mild gastrointestinal and dermatological symptoms. All self-limiting Fasting blood glucose, cholesterol and bp did not alter	1 patient died in glucosamine group 1 participant in each group developed a disc herniation requiring surgery, events not considered study related
Tant <i>et al</i> ⁸¹	High	Patients interviewed at clinic visit regarding undesirable effects	Abdominal discomfort reported at 8 weeks by 1 patient in the glucosamine group and 1 in the control group None of the patients discontinued treatment due to an adverse event	Adverse effect may have been due to analgesic/anti-inflammatory treatment instead of glucosamine as abdominal discomfort also occurred in 1 patient not receiving glucosamine
Leffler <i>et al</i> ⁸²	Low	Patient survey of toxicity symptoms and faecal occult blood testing at end of each phase Bp and pulse measured 21 patients had blood count and coagulation studies carried out	No patients reported symptoms requiring termination of the study Symptom frequency on medication was similar to that at baseline Vital signs, occult blood testing and haematological parameters did not change significantly from placebo to medication	

Glukoamina

Badanie kliniczne

- ocena skuteczności i bezpieczeństwa glukozaminy i siarczanu chondroityny (CS), w monoterapii i leczeniu skojarzonym, w porównaniu z celekoksybem i placebo w dolegliwościach bólowych stawów kolanowych przez okres dwóch lat.
- 24-miesięczne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie przeprowadzone w 9 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych jako badanie pomocnicze do Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial.
- do badania włączono 662 pacjentów ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów kolanowych spełniających kryteria radiologiczne (Kellgren/Lawrence stopień 2 lub 3 zmian i podstawowa szerokość szpary międzystawowej przynajmniej 2mm). Ta podgrupa kontynuowała swoje leczenie randomizowane: glukozamina 500 mg 3 razy dziennie, CS 400 mg 3 razy dziennie, połączenie glukozaminy i CS, celekoksyb 200 mg dziennie, lub placebo przez okres 24 miesięcy.
- ocenianym głównym punktem końcowym była ocena 20% redukcji bólu przy pomocy Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) po zakończeniu badania. Wtórnie oceniono pomiar rezultatów zmiany bólu i funkcjonowania w oparciu o tę skalę

Glukozamina

Badanie kliniczne

Wyniki:

w porównaniu z placebo, szanse na osiągnięcie 20% redukcji bólu w skali WOMAC były celekoksyb: 1.21, glukozamina: 1.16, połączenie glukozamina/CS: 0.83 i CS w monoterapii: 0.69. Różnice te nie były istotne statystycznie.

Melatonina

produkowana głównie w szyszynce
pochodna serotoniny
regulacja cyklu snu i czuwania

Zastosowanie:

- ✓ zespół nagłej zmiany strefy czasowej
- ✓ bezsenność i zespół opóźnionej fazy snu (faza REM, 18-80 lat)
- ✓ antykoncepcja, ochrona przed działaniem endogennych antyoksydantów, leczenie depresji, zakażenia HIV, niektóre nowotwory ?

Melatonina

Działania niepożądane:

- ✓ senność następnego dnia
- ✓ zmęczenie
- ✓ zawroty i bóle głowy
- ✓ drażliwość
- ✓ wahania ciśnienia tętniczego

INTERAKCJE:

- ✓ **brak danych formalnych**
- ✓ **sugestie** - NLPZ, leki przeciwdepresyjne, agoniści i antagoniści receptorów β -adrenergicznych, skopolamina i walproinian sodu – wpływają na jej stężenie
- ✓ **sugestie** - obniża działanie warfaryny
- ✓ **sugestie** - podwyższa ciśnienie tętnicze krwi i tętno podczas stosowania nifedypiny

Pytanie 3

62 letni mężczyzna z chorobą niedokrwinną serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, podwyższonym stężeniem LDL-cholesterolu (142 mg/dl) zgłosił się do lekarza z poradą o zarekomendowanie suplementu diety. Leki dotychczas stosowane to metformina, atorwastatyna, karwedilol, ramipryl i kwas acetylosalicylowy, a także koenzym Q i kompleks witamin z grupy B.

Co należy poradzić pacjentowi?

Podsumowanie, czyli należy pamiętać, że:

1. Suplementy diety, leki ziołowe, witaminy i minerały są często stosowane przez pacjentów
2. Pacjenci rzadko przyznają się do ich stosowania
3. Duży wpływ reklamy leków (tylko EMB)
4. Nie wszystkie z nich mają udowodnione działanie kliniczne (efekt placebo lub brak efektu)
5. Mogą wchodzić w interakcje z lekami o udowodnionych korzyściach klinicznych (ograniczenie skuteczności terapii lub efekty uboczne)
6. Konieczność informowania pacjentów (zwłaszcza lubiących polipragmazję)



UNIWE
MEDYC
W ŁÓDZ

Dziękuję za uwagę