

Andrzej Habior

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Zioła i suplementy diety a ryzyko uszkodzenia wątroby

Herbal medicines and dietary supplements — a risk of liver injury

STRESZCZENIE

W ostatnich dekadach na całym świecie obserwuje się bardzo szybko rosnące spożycie ziół i suplementów diety. Około 20% populacji regularnie stosuje zioła i suplementy diety, a w krajach zachodnich wskaźnik ten wynosi około 70%. W Polsce 22% populacji stale stosuje zioła i suplementy diety i aż 2/3 z tej grupy nie informuje swojego lekarza o tym fakcie. Zioła są najczęściej niejednorodną mieszaniną różnych części roślinnych o nie zawsze dobrze zdefiniowanym składzie i aktywności. Suplementy diety stanowią mieszaniny wielu substancji. Mogą składać się z ziół, enzymów, witamin, białek, aminokwasów, fragmentów tkanek w różnych proporcjach i kombinacji wymienionych składników. Według obowiązujących przepisów zioła i suplementy diety nie są zaliczane do leków, ale traktowane jak żywność. Wobec tego, do tych produktów nie ma zastosowania prawo farmaceutyczne. Wytwórca ziół i suplementów diety nie jest zobowiązany do uzyskania świadectwa skuteczności i bezpieczeństwa takich produktów.

Chociaż zioła i suplementy diety mają powszechną opinię produktów naturalnych i bezpiecznych i są powszechnie stosowane w celu wzmocnienia skuteczności oficjalnej farmakoterapii albo w celu za-

stąpienia klasycznych leków z powodu różnicy cen lub braku dostępu do lekarza, to jednak w pewnych okolicznościach mogą być szkodliwe dla człowieka, wywołując między innymi uszkodzenie wątroby. Uszkodzenia wątroby są powodowane przez aktywne składniki ziół lub przez inne ich składniki albo przez różne zanieczyszczenia.

W najbliższej przyszłości należy się spodziewać wzrostu częstości toksycznych uszkodzeń wątroby przez zioła i suplementy diety ze względu na rosnące spożycie tych preparatów.

Toksyczne uszkodzenie wątroby przez zioła i leki nie ma jednorodnego charakteru. Obserwuje się różne typy uszkodzeń wątroby — ostre i przewlekłe zapalenia, masywną martwicę wątroby, zespoły cholestazy i naczyniowe zmiany w wątrobie, a nawet marskość. Stopień uszkodzenia także bywa zmienny — od nieprawidłowości enzymów wątrobowych do niewydolności wątroby z koniecznością pilnego przeszczepienia narządu.

W artykule przedstawiono listę powszechnie stosowanych na świecie i dostępnych w Polsce ziół i suplementów diety z omówieniem mechanizmów oraz typu uszkodzenia wątroby, jakie mogą spowodować.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 2, 59–68

Słowa kluczowe: wątroba, zioła, suplementy, uszkodzenie wątroby

ABSTRACT

In the last decades, herbal and dietary supplements have gained increasing popularity throughout the world and are now used by 20%, and in some Western countries even by 70% of the population. In Poland approximately 22% of population are permanent users of herbs and dietary supplements. However, 2/3 of patients do not reveal herbal use to the

healthcare providers. Herbal products are mixtures of organic chemicals that are very often not fully defined. Dietary supplements may also contain herbs, vitamins, proteins, amino acids, tissue debris, minerals, organic extracts and concentrates mixed in various proportions. Under the current law manufacturers of dietary supplements (herbs are defined as a dietary supplements) are allowed to produce and sell those products without proof of safety and efficacy, as is required for pharmaceutical drugs.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Habior
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP
w Centrum Onkologii
ul. W.K. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
tel.: (22) 546 23 28
e-mail: ahab@coi.waw.pl

Although herbs and dietary supplements recognised as natural and safe are often used in order to augment efficacy of classical drugs or to substitute medicines prescribed by doctors due to lack of availability and the high costs, many different side effects including liver injury have been reported owing the active ingredients or contaminants. Raising frequency of toxic liver injury by herbs and dietary supplements can be expected in the near future because of growing consumption of these products. There is no uniform pattern of hepatotoxicity. Acute or chronic hepatitis, massive liver cell

necrosis, cholestatic and vascular disease of the liver or even cirrhosis was reported. Severity of liver injury may range from asymptomatic elevation of liver enzymes to hepatic failure and necessity of urgent liver transplantation.

The article reviews herbal supplements commonly used worldwide and in Poland and discusses the mechanisms and types of liver injury due to most popular products.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 2, 59–68

Key words: liver, herbal medicines, dietary supplements, liver injury

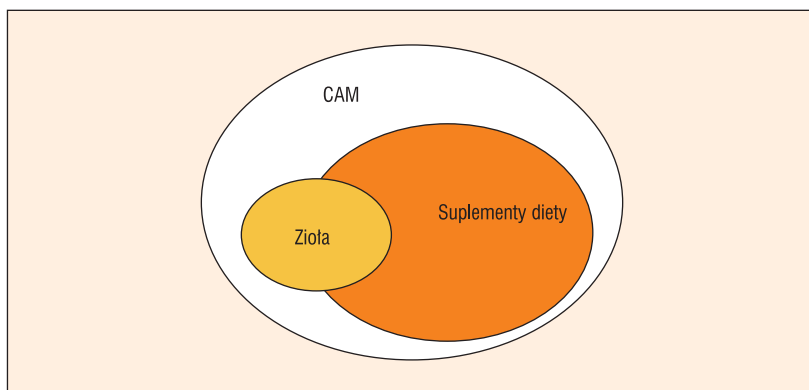
WPROWADZENIE

Ziołolecznictwo jest działem farmakologii zajmującym się wykorzystywaniem w terapii naturalnych lub przetworzonych surowców uzyskiwanych z roślin i zaliczane jest do tak zwanej medycyny uzupełniającej i/lub alternatywnej (CAM, *complementary and/or alternative medicine*) (ryc. 1). We współczesnej oficjalnej terapii kierującej się zasadami „medycyny opartej na faktach” (EBM, *evidence based medicine*) coraz rzadziej wykorzystuje się środki roślinne, które przez stulecia były podstawą leczenia. Główną przyczyną tego trendu jest olbrzymi postęp, jaki obserwuje się w nowoczesnej farmakologii, dzięki któremu medycyna dysponuje skutecznymi lekami syntetyzowanymi chemicznie, lekami biologicznymi albo otrzymywanymi technikami molekularnymi. Jednak w pewnych regionach świata (Daleki Wschód, Indie, Afryka) zioła są nadal ważnym, a niekie-

dy głównym elementem leczenia wielu chorób, ponieważ w krajach tych jest głęboko zakorzeniona, wielowiekowa tradycja tak zwanej medycyny naturalnej, do której między innymi zalicza się ziołolecznictwo (w Indiach — ayurwedy, w Japonii — kampo, zioła chińskie, koreańskie itp.). Dalekowschodnie metody i środki lecznicze, a szczególnie zioła, od lat fascynują społeczeństwa rozwiniętych krajów Europy i Ameryki Północnej, odgrywając istotną rolę w lecznictwie szczególnie tym, które odbywa się poza oficjalną opieką zdrowotną prowadzoną przez lekarzy.

DLACZEGO ROŚNIE POPULARNOŚĆ CAM?

W ostatnich latach, w społeczeństwach Europy i Ameryki Północnej, mimo wysokiego poziomu medycyny, obserwuje się wzrost zainteresowania CAM. O skali zjawiska świadczą przykłady z dużych, ankietowych badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w ostatniej dekadzie XX wieku, z których wynika, że ponad 50% dorosłych Amerykanów korzystało z różnorodnych form CAM, ponad 20% ankietowanych stosowało zioła, 15% kobiet w ciąży zażywało preparaty roślinne i ponad 23% dzieci poniżej 16. roku życia otrzymywało leki ziołowe. Spośród osób zażywających leki przepisywane przez lekarzy, aż 20% stosowało równocześnie, z własnej inicjatywy preparaty ziołowe lub witaminy [1]. Należy podkreślić, że jedynie 23–37% pacjentów stosujących środki z kategorii CAM informowało swoich lekarzy o tym fakcie [1, 2]. W Stanach Zjednoczonych zainteresowanie metodami alternatywnego leczenia, a szczególnie ziołami i suplementami diety (SD), wciąż wzrasta, o czym świadczą badania sprzed kilku lat, wykazujące, że w porównaniu z latami 90. ubiegłego wieku spożycie SD i ziół niemal się podwoiło [3].



Rycina 1. Medycyna uzupełniająca i/lub alternatywna (CAM). Zioła zaliczane do CAM w handlu występują jako preparaty ziołowe z jednej rośliny lub mieszanki ziołowe, albo wchodzi w skład wieloskładnikowych mieszanin z witaminami, minerałami, proteinami, ekstraktami tkankowymi itd., nazywanych suplementami diety. Oprócz ziół i suplementów diety, do CAM zalicza się wiele innych niekonwencjonalnych metod, które nie są stosowane w oficjalnej medycynie, jak bioenergoterapie, „pola magnetyczne”, „płukanie jelit”, irydologie itp.

W Europie zainteresowanie CAM, a szczególnie ziołolecznictwem, jest podobne do sytuacji w Stanach Zjednoczonych, a w niektórych krajach nawet znacznie większe. Na przykład w Wielkiej Brytanii 25% społeczeństwa korzysta z CAM, we Francji — 50%, a w Niemczech ten odsetek wynosi aż 70% [4]. W polskim piśmiennictwie medycznym nie ma większych badań na temat udziału CAM w lecznictwie. W artykule poświęconym tej tematyce w popularnym tygodniku z początku bieżącego roku cytowane były wyniki badań ankietowych Ośrodka Badania Opinii Publicznej (OBOP), z których wynika, że w 2006 roku 22% polskiej populacji, w tym aż 70% mieszkańców miast zażywało SD. W 2010 roku Polacy wydali 2 miliardy złotych na SD i zioła, a w roku 2011 kwota ta zwiększyła się do 3 miliardów [5]. W pilotowym badaniu w warszawskim ośrodku klinicznym chorych leczonych immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów stwierdzono, że 58% pacjentów zażywało SD i/lub zioła równocześnie z leczeniem farmakologicznym i aż 73% nie informowało lekarzy o tych faktach [6].

Co sprawia, że w krajach zachodnich obserwowane jest tak duże zainteresowanie CAM, a szczególnie ziołolecznictwem? Przyczyny tego zjawiska są liczne i z wielu możliwych wyjaśnień wymienić należy najważniejsze:

1. Większość preparatów ziołowych należy do kategorii suplementów diety, a nie do leków i można je nabywać bez pośrednictwa lekarza. Dostęp do ziół jest łatwiejszy niż do leków, ponieważ obrót ziołami opiera się na zasadach rynkowych i nie podlega przepisom dotyczącym środków leczniczych.

Ten argument wymaga szerszego omówienia.

We współczesnej medycynie opartej na EBM zaliczenie jakiejkolwiek substancji do kategorii produktów leczniczych obwarowane jest szczegółowymi przepisami i wysokimi wymogami, które można streścić do dwóch najważniejszych cech: skuteczność i bezpieczeństwo. Spełnienie tych warunków wymaga długich, czasochłonnych i kosztownych badań przedklinicznych i klinicznych. Substancja lub mieszanina substancji może być zaliczona do produktów leczniczych dopiero wówczas, jeśli wykaże się jej właściwości pomagające w postawieniu diagnozy, poprawy lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu, a przede wszystkim — zapobiegania lub leczenia chorób. Zasady sprawdzania tych właściwości pod-

legają bardzo ścisłym regulacjom prawnym. W Polsce jest to ustawa „Prawo Farmaceutyczne”. Zasady te odnoszą się również do roślin kandydujących do uznania ich za leki. Jednak wiele substancji pochodzenia roślinnego od setek lat uważanych za skuteczne leki nie spełnia wymienionych warunków. Dzieje się tak z różnych powodów. Zdarza się, że dobrze funkcjonujący na rynku producent jakiegoś „leku” ziołowego nie jest zainteresowany przeprowadzaniem żmudnych i kosztownych badań, aby w nowoczesny sposób udowodnić skuteczność i bezpieczeństwo danego produktu. Częstszym powodem trudności rejestracyjnych ziół jest strona metodyczna. Preparat roślinny zwykle nie zawiera jednej, łatwo dającej się wyizolować substancji chemicznej, której właściwości, działanie, aktywność i toksyczność można dokładnie określić. Produkty roślinne są mieszaniną wielu mniej lub bardziej znanych substancji o różnym działaniu. I chociaż z reklamy konkretnego produktu wynika, że aktywną leczniczo substancją jest dobrze znany związek chemiczny, który być może dałoby się wystandaryzować, to jednak należy pamiętać, że zwykle stanowi on niewielką część masy całej rośliny służącej do zrobienia wyciągu, wywaru czy nalewki, do których dostają się znajdujące się w roślinie inne związki chemiczne o różnych, a często nieznanych właściwościach. Składniki chemiczne ziół mają zmienne stężenie i aktywność w zależności od wielu czynników, jak obszar geograficzny, klimat, rodzaj gleby, pora zbioru, a także części roślin, z których uzyskuje się surowiec. Wszystko to powoduje znaczne trudności we właściwej standaryzacji aktywnych substancji pozyskiwanych z roślin.

W wyniku wprowadzania rygorystycznych wymogów w procedurach rejestracyjnych dotyczących leków, wiele znanych „dobrych leków” ziołowych nie znalazło się we współczesnych lekospisach. Przykładem ostrej selekcji preparatów roślinnych był wynik działania specjalnej agencji rządowej powołanej w latach 80. ubiegłego wieku w Niemczech. Spośród 1400 produktów roślinnych poddanych ocenie, jedynie około 250 zakwalifikowano do substancji leczniczych [1].

Obecnie wszelkie preparaty kandydujące do miana „środków leczniczych”, a nieposiadające certyfikatów skuteczności i bezpieczeństwa kwalifikowane są do kategorii „suplementów diety”. Definicja „suplementu diety” (SD) nie jest precyzyjna i znacznie różni się w poszczególnych krajach. Generalnie, pod tym

Tabela 1. Różnice między klasycznymi lekami a preparatami ziołowymi [wg 8]

Cecha	Klasyczne leki	Zioła
Aktywny składnik	Znany	Często nieznanym
Dostępność aktywnego składnika w czystej postaci	Tak	Rzadko
Dostępność i jakość surowca	Dobra	Zmienna
Stabilność preparatu	Dobra	Zmienna
Mechanizm działania	Zwykle znany	Często nieznanym
Testy toksykologiczne	Obowiązkowe	Zwykle brak
Dane empiryczne	Często bez znaczenia	Bardzo istotne
Znane działania uboczne	Często	Poznawane w czasie stosowania
Tolerancja leczenia	Różna	Zwykle dobra
Okno terapeutyczne	Zwykle wąskie	Szerokie
Porównanie skuteczności z placebo	Zwykle możliwe	Trudne do wykonania
Skutki długotrwałego stosowania	Nie w pełni określone w przypadku nowych leków	Często dobrze poznane
Kontrolne badania kliniczne	Obowiązkowe	Zwykle brak

określeniem kryje się duża i niejednorodna grupa substancji dopuszczonych do spożywania przez ludzi. Do SD zlicza się jedno lub mieszanie ziół i innych produktów pochodzenia roślinnego, witamin, minerałów, białek, aminokwasów, enzymów, tkanek, metabolitów, ekstraktów i koncentratów, a także hormonów (np. androgeny, melatonina) i innych substancji, które otrzymują etykietę składników żywnościowych (dietetycznych) [6]. SD nie podlegają regulacjom prawnym stosowanym wobec leków i mogą być sprzedawane poza aptekami. W Polsce „suplement diety” jest zaliczany do żywności, czyli jest środkiem spożywczym i podlega ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia, a nie prawu farmaceutycznemu. Różnice w kryteriach dopuszczeniu do handlu leków i preparatów kategorii CAM są bardzo duże. W przypadku leku, dopuszczenie do użycia musi być poprzedzone dowodem jego skuteczności i bezpieczeństwa, natomiast każdy preparat zaliczany do CAM (głównie są to zioła i SD, w których skład wchodzi m.in. zioła) wprowadzany do handlu bez spełnienia tych warunków może być usu-

nięty z rynku dopiero, jeśli wykaże się jego nieskuteczność lub toksyczność. Różnice między klasycznymi lekami a preparatami ziołowymi przedstawiono w tabeli 1.

W wyniku obowiązujących regulacji prawnych w aktualnych lekospisach pozostało niewiele preparatów pochodzenia roślinnego. Większość ziół i innych produktów roślinnych będących obecnie w handlu kwalifikowana jest do SD i ich dystrybucja może odbywać się swobodnie, poza oficjalną medycyną, poza aptekami i bez udziału lekarzy. Reklama ziół i SD kierowana jest do potencjalnych odbiorców licznymi drogami, głównie poprzez radio, prasę i telewizję. Najważniejszą rolę nie tylko w reklamie, ale także w sprzedaży preparatów CAM odgrywa internet. Zioła i inne SD są dostępne również w sprzedaży aptecznej, jako OTC (*over the counter*), czyli bez recepty. Tylko niektóre preparaty pochodzenia roślinnego, jak atropina, kolchicina, digoksyna, taksol czy winkrystyna utrzymały swoją pozycję „produktów leczniczych” i nadal odgrywają ważną rolę w medycynie. Do najpopularniejszych środków farmaceutycznych pochodzenia

roślinnego posiadających status leków należą kozłek lekarski (*Valeriana officinlis*) i jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea*).

- 2. Leki oferowane pacjentom przez oficjalną medycynę są drogie i będą dalej drożeć, natomiast zioła są tańsze.** Argument ten i następny są oczywiste i nie wymagają komentarza.
- 3. Pogarsza się dostęp do lekarza, a tym samym leki przepisywane na receptę jest coraz trudniej nabyć. Zioła „działające” na tę samą chorobę można kupić bez recepty i nie tylko w aptekach.**
- 4. „To co naturalne jest nieszkodliwe”** — taka z gruntu fałszywa opinia panuje w większości środowisk. Pacjenci uważają, że preparaty roślinne, jako substancje naturalne są mniej szkodliwe od leków wyprodukowanych metodami przemysłowymi.
- 5. „Zioła przez setki lat są stosowane i nie jednemu choremu pomogły”** — kolejna powszechnie wypowiedana, ale nie w pełni prawdziwa opinia o ziołolecznictwie.
- 6. Nieskuteczność klasycznego leczenia niektórych chorób (na przykład nowotworów lub zakażenia wirusem *hepatitis C* [HCV]) kieruje chorego do szukania pomocy w ziołach i innych formach CAM.**

Wszystkie wymienione czynniki i agresywny marketing sprawiają, że chorzy nagminnie zamieniają leki na zioła i/lub SD, albo stosują je w celu poprawienia wyników „oficjalnego” leczenia równoległe z lekami przepisywanymi przez lekarzy. Na wzrastające spożycie preparatów ziołowych i SD wpływa również coraz większe zainteresowanie tymi środkami przez ludzi zdrowych, którzy chcą zmienić swój wygląd (schudnąć albo przytyć), poprawić samopoczucie, pragną polepszyć „przemianę materii” albo „usunąć z organizmu toksyny”. Największą grupę wśród SD stanowią mieszanki ziołowo-witaminowo-mineralne z innymi dodatkami reklamowane, jako preparaty odchudzające, „spalające nadmiar tłuszczu”, zwiększające masę mięśniową, pobudzające albo uspokajające.

USZKODZENIE WĄTROBY PRZEZ ZIOŁA I SUPLEMENTY DIETY

Wszystkie środki lecznicze, nawet te najlepiej zbadane i uznane za bezpieczne, mogą wykazywać działania niepożądane, a nawet groźne powikłania toksyczne. Preparaty ziołowe nie są wyjątkiem. W tabeli 2 przedstawiono wybrane przykłady ziół i preparatów roślinnych,

na których temat w piśmiennictwie światowym jest najwięcej doniesień o ich działaniu hepatotoksycznym. Zioła te są również dostępne w Polsce, w aptekach i innych punktach handlowych, a także za pośrednictwem internetu.

EPIDEMIOLOGIA

Dane epidemiologiczne na temat toksycznych uszkodzeń wątroby przez zioła, preparaty roślinne i SD są skąpe i niepewne. Udowodnienie związku przyczynowego między jakimś składnikiem preparatu roślinnego a chorobą wątroby jest bardzo trudne, wobec powszechnie występującej polipragmazji, częstego stosowania mieszaniny ziół, nieznaną liczbą i rodzajem aktywnych składników a także nierzadkich przypadków zanieczyszczeń i fałszerstw. Jak wspomniano, chorzy często stosują zioła z własnej inicjatywy w celu „wzmocnienia” leczenia farmakologicznego i w tych przypadkach trudno jest udowodnić, że uszkodzenie wątroby spowodowane jest preparatem roślinnym, a nie lekiem lub innym czynnikiem. Ryzyko wystąpienia, rodzaj i nasilenie uszkodzenia wątroby przez zioła zależy również od wielu innych czynników, jak wiek, płeć, czynniki genetyczne, stan odżywienia i aktualne choroby [10].

Wnioski nielicznych prac oceniających rodzaje i częstość uszkodzeń wątroby przez zioła i SD są rozbieżne, ale mimo to wynika z nich dość jednoznacznie, że powikłania mają zróżnicowany charakter i nierzadko są ciężkie, nawet z koniecznością pilnego przeszczepienia wątroby. Victor Navarro w obszernym przeglądzie publikacji na temat polekowych uszkodzeń wątroby podaje, że w materiale prospektywnego badania w jednym ośrodku w Azji zioła i SD stanowiły 68%, w Stanach Zjednoczonych — 10%, a w analizie materiału chorych z polekowym uszkodzeniem wątroby w Hiszpanii odsetek chorych, u których przyczyną mogły być zioła wynosił zaledwie 2% [3]. W innym badaniu pochodzącym ze Stanów Zjednoczonych przytoczonym przez Navarro, wśród chorych z ostrą niewydolnością wątroby kierowanych na przeszczepienie narządu w trybie pilnym, u 35% przyczyną choroby były zioła lub SD [3].

MECHANIZMY HEPATOTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA ZIOŁ I PREPARATÓW POCHODZENIA ROŚLINNEGO

Uszkodzenie wątroby przez zioła i produkty roślinne dzieli się na dwa rodzaje: a)

powstające w mechanizmie „wewnętrznym”, czyli zależne od stosowanego produktu roślinnego, i b) uszkodzenie „zewnętrzne”, czyli niewywołane przez składnik(i) rośliny świadomie wybranej i spożywanej, ale wynikające z okoliczności towarzyszących temu wyborowi [1, 9, 10].

Uszkodzenie „wewnętrzne”, podobnie jak w przypadku oficjalnych leków, może być przewidywalne, w mechanizmie toksyczności bezpośredniej zależnej od dawki, albo nieprzewidywalne, niezależne od dawki, w mechanizmie idiosynkrazji. Oba rodzaje uszkodzenia wątroby przez zioła a także SD zawierające i niezawierające ziół trudno jest udowodnić, ponieważ, jak wspomniano wcześniej, preparaty niebędące lekami nie są badane przed dopuszczeniem do obrotu (tab. 1), a ponadto identyfikacja bezpośredniego czynnika sprawczego jest rzadko możliwa. Uszkodzenie przez zioła w mechanizmie „zewnętrznym” jest wynikiem błędów, braku standaryzacji, zanieczyszczeń oraz fałszerstw. Osoba nabywająca preparat ziołowy zwykle jest przekonana, że będzie spożywać oczekiwaną, konkretną, czystą i najwyższej jakości substancję, natomiast nierzadko się zdarza, że skład i rodzaj preparatu nie odpowiadają opisowi z etykiety (różne elementy, a nawet inne rośliny jako źródło substancji aktywnej itp.). Przyczyną uszkodzenia wątroby bardzo często są różnorodne zanieczyszczenia, do których dochodzi w czasie procesu technologicznego i braku odpowiedniej kontroli jakości. Nierzadkie są zanieczyszczenia chemiczne (np. pestycydami, metalami ciężkimi), bakteryjne i grzybicze. W piśmiennictwie pojawiają się raporty z doraźnych kontroli preparatów ziołowych (dotyczy to szczególnie ziół i mieszanek ziołowych wytwarzanych w krajach Dalekiego Wschodu) ujawniające nieprawidłowości wynikające nie tylko z niewłaściwego preparowania i braku standaryzacji, ale również, co może być zaskakujące, z domieszek aktywnych, silnie działających leków, wytwarzanych wyłącznie drogą syntezy chemicznej. Znaleziska tego rodzaju nie mogą być tłumaczone przypadkowymi zanieczyszczeniami [1, 7–10, 12].

RODZAJE USZKODZEŃ WĄTROBY

Zmiany w wątrobie wywołane przez zioła i preparaty roślinne mają bardzo zróżnicowany charakter. Niekiedy mogą to być nieprawidłowości jedynie na poziomie funkcyjnym hepatocytów, bez widocznych w mikroskopie optycznym zmian morfologicz-

nych cechujące się wzrostem aktywności „enzymów wątrobowych”. W uszkodzeniach, w których dochodzi do zmian morfologicznych, można obserwować całe spektrum zmian histologicznych spotykanych w patologii wątroby z innych przyczyn. Zioła i SD mogą wywoływać zmiany o charakterze ostrej martwicy, ostrego i przewlekłego zapalenia, stłuszczenia, cholestazę z i bez zapalenia dróg żółciowych, zmiany naczyniowe, a nawet marskość wątroby. Najczęściej opisywane typy uszkodzenia wątroby przez bardzo popularne preparaty ziołowe podane są w tabeli 2. Typ zmian w wątrobie wywołanych przez jeden preparat może się zmieniać w zależności od regionu geograficznego, składu preparatu i zanieczyszczeń, zwykle trudnych do wykrycia i scharakteryzowania [3, 8, 9, 11, 12].

Należy podkreślić, że podobnie jak trudna jest analiza epidemiologii toksycznych uszkodzeń wątroby przez zioła, tak samo nie jest możliwe dokładne opracowanie charakterystyki klinicznej i morfologicznej zmian w narządzie, ponieważ wszystkie dane w literaturze medycznej pochodzą z opisów pojedynczych przypadków lub niewielkich, często retrospektywnych analiz małych grup chorych.

PRZYKŁADY USZKODZEŃ WĄTROBY PRZEZ ZIOŁA

Poniżej omówione są nieco szerzej zioła wymienione w tabeli 2, dostępne w kraju w sprzedaży tradycyjnej, ale przede wszystkim łatwe do nabycia w bogatej ofercie internetowej.

Świeca wróżka (*Actaea racemosa*, ang. *Black Cohosh*)

Rośnie w Ameryce Północnej. Zawiera liczne terpeny, glikozydy, flawonidy taniny i inne. Preparat ziołowy stosowany głównie przez kobiety w celu łagodzenia objawów menopauzy, ale również w bólach stawów, mięśni, niezbytach górnych dróg oddechowych i jako wspomagający leczenie otyłości. W piśmiennictwie są doniesienia z różnych regionów świata uszkodzeń wątroby przez *Black Cohosh* pod postacią ostrego zapalenia i jeden opis przypadku autoimmunologicznego zapalenia wątroby [8, 9].

Impila (*Callilepis laureola*)

Roślina bardzo popularna w Południowej Afryce, szczególnie w narodzie Zulu, jako lu-

Tabela 2. Najczęściej stosowane zioła o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym [wg 1, 3, 8, 9]

Nazwa w języku polskim i nazwa systematyczna	Nazwa w piśmiennictwie angielskim	Zastosowanie/ /potencjalne hepatotoksyny	Rodzaj uszkodzenia wątroby
Czarny Cohosh (Świeca wróżka) <i>Actea racemosa/Cimicifuga racemosa</i>	<i>Black cohosh</i>	Łagodzi objawy menopauzy, nieżyty dróg oddechowych i bóle/ /terpny, kwasy fenolowe, flawonidy i in.	ONW, AZW
Żywokost lekarski <i>Symphytum officinale</i>	<i>Comfrey</i>	Ludowa „herbata ziołowa”/ /alkaloidy pirolizydynowe	SOS
Ozanka <i>Teurcium chamaedrys</i>	<i>Germander</i>	W wielu chorobach i dolegliwościach/ /saponiny, flawonidy i in.	OZW, ONW
Glistnik-jaskółcze ziele <i>Chelidonium majus</i>	<i>Greater celandine</i>	W dyspepsji, chorobach dróg żółciowych/ /liczne alkaloidy	Ch, OZW
Zielona herbata <i>Camellia sinensis</i>		Popularna herbata i składnik wielu SD stosowanych w celach odchudzania/ /? ekstrakt hydroalkoholowy	OZW
Pieprz metystynowy <i>Piper methysticum</i>	<i>Kava-Kava</i>	Depresja, zaburzenia snu (halucynogen)/ /agoniści receptorów GABA	OZW
Mięta polei <i>Mentha pulegium</i>	<i>Pennyroyal</i>	Infekcje uszu i gardła, choroby żółciowego/mentofuran	ONW
Tarczycza bajkalska <i>Scutellaria lateriflora</i>	<i>Scullcap</i>	Przeciwzapalne, rozkurczowe, uspokajające/terpny	OZW
Owoc senesu <i>Fructus sennae</i>	<i>Senna; Life Root</i>	Przeczyszczające (składnik wielu SD)/ /alkaloidy pirolizydynowe	OZW, SOS
Podbiał pospolity <i>Tussilago farfara</i>	<i>Coltsfoot</i>	Nieżyty górnych dróg oddechowych/ /alkaloidy pirolizydynowe	SOS
Sassafras lekarski <i>Sassafras albidum</i>	<i>Sassafras</i>	Wyciąg używany do produkcji /„extazy”/ alkaloidy pirolizydynowe	SOS
Ma Huang <i>Ephedra vulgaris</i>	<i>Ephedra</i>	Kaszel, nieżyty oskrzeli, odchudzanie/ /efedryna	OZW

AZW — autoimmunologiczne zapalenie wątroby, Ch — cholestaza, GABA (*gamma aminobutyric acid*) — kwas gamma aminomasłowy, ONW — ostra niewydolność wątroby, OZW — ostre zapalenie wątroby, SD — suplementy diety, SOS (*sinusoidal obstruction syndrome*) — zespół utrudnionego odpływu krwi z zatok i żył wątrobowych, dawniej nazywany VOD (*veno occlusive disease*)

dowy środek leczniczy „na wszystko”. Zawiera hepatotoksyczny atractylozydy działające prawdopodobnie w mechanizmie uszkodzenia bezpośredniego zależnego od dawki. Powoduje ostrą martwicę wątroby oraz uszkodzenia innych narządów i układów (m.in. ostrą niewydolność nerek). W przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby śmiertelność może dochodzić do 90%. W Republice Południowej Afryki rejestruje się rokrocznie kilkanaście zgonów osób stosujących impilę [3, 8, 9].

Żywokost lekarski (*Symphytum officinale*, ang. *Comfrey*)

Zawarta w żywokoście allantoina jest wykorzystywana jako środek stosowany zewnętrznie w celu przyspieszenia gojenia się ran, w przypadku oparzeń, odmrożeń, ropni itp. Zawiera również alkaloidy pirolizydynowe. Spożywanie herbat lub wywarów, w których skład wchodzi żywokost jest bardzo popularne we wszystkich regionach świata, nie tylko w Azji i Afryce. Alkaloidy pirolizydynowe od dziesiątek lat znane są z powodowania ciężkich naczyniowych uszkodzeń wątroby o typie SOS (*sinusoidal obstruction syndrome*), mimo to „ziołowe ludowe herbaty” przyrządzane na bazie roślin zawierających te alkaloidy są nadal bardzo popularne na Jamajce. Opisy SOS (obraz kliniczny podobny jest do zespołu Budda-Chiariego) po spożyciu ziół zawierających alkaloidy pirolizydynowe pochodzą również z Azji, Europy i Stanach Zjednoczonych [1, 3, 8, 9]

Ożanka (*Teurcium chamaedrys*, ang. *Germander*)

Roślina występująca w Europie i na Bliskim Wschodzie jest surowcem do przyrządzania preparatów stosowanych w medycynie ludowej na wiele chorób, między innymi w przypadku niestrawności, nadciśnieniu, cukrzycy, w leczeniu biegunki i otyłości. Zawiera liczne saponiny, glikozydy i flawonidy. Uszkodzenie wątroby może mieć różne postaci i nasilenie — od hiperbilirubinemii, zapalenia do ostrej niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia narządu [3, 8, 9].

Glistnik — jaskółcze ziele (*Chelidonium majus*, ang. *Greater celandine*)

Roślina popularna szczególnie w Europie i w Azji. Stosowana jest w różnych dolegliwo-

ściach ze strony układu pokarmowego, głównie w kamicy i zapaleniach dróg żółciowych. Zawiera wiele alkaloidów i może wywoływać różnorodne uszkodzenia wątroby — od zwiększonej aktywności „enzymów wątrobowych” po zapalenie (często przypominając zapalenie autoimmunologiczne) albo uszkodzenie przebiegające pod postacią cholestazy [8, 9, 13].

Zielona herbata (*Camellia sinensis*, ang. *Green tea*)

Picie zielonej herbaty jest popularne na całym świecie ze względu na przypisywane tej roślinie liczne korzystne dla zdrowia właściwości — między innymi działanie przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne, redukujące nadwagę. Znajduje się w wielu suplementach diety, a szczególnie w preparatach „odchudzających”. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej opisów zapalenia, a nawet ostrej niewydolności wątroby, które można wiązać ze spożyciem zielonej herbaty. Nie zidentyfikowano potencjalnej hepatotoksyny, ale wydaje się, że jest nią ekstrakt hydroalkoholowy [3, 14, 15].

Pieprz metystynowy (*Piper methysticum*, ang. *Kava-Kava*)

Roślina jest surowcem do produkcji preparatów stosowanych w stanach lękowych, depresji i jako środek nasenny. Ma działanie psychotropowe. Popularny, szczególnie w Azji, halucynogen. Posiadanie i używanie w wielu krajach (w tym w Polsce) jest zabronione. Hepatotoksyczność jest prawdopodobnie skutkiem działania kwapiryronów, które są agonistami receptorów GABA. Objawy uszkodzenia wątroby to ostre zapalenie często wymagające przeszczepienia wątroby [8, 9, 14, 15].

Mięta polei (*Mentha pulegium*, ang. *Pennyroyal*)

Olejek miętowy z tej rośliny jest używany zewnętrznie, między innymi do niwelowania przykrego zapachu z ust i odstraszania owadów, a wewnętrznie stosuje się go jako środek odkażający drogi oddechowe, przewody słuchowe, a także w bólach brzucha i osłabieniu. Czynnikiem uszkadzającym wątrobę jest mentofuran powstający z pulegonu — charakterystycznego składnika tej rośliny. Opiswane są przypadki ostrej niewydolności wątroby przypominające w obrazie klinicznym zatrucia paracetamolem [3, 8, 9].

Podbiał pospolity (*Tussilago farfara*, ang. *Coltsfoot*)

Roślina bardzo popularna w Polsce. Wchodzi w skład wielu preparatów ziołowych i SD. Zawiera alkaloidy pirolizydynowe. Hepatotoksyczność jest zależna od dawki. Są opisy przypadków SOS, które klinicznie przypominają mogą zespół Budda-Chiariego [3, 8].

Hepatotoksyczność suplementów diety niezależna od ich składników roślinnych (ziół)

Na rynku znajduje się bardzo dużo różnorodnych suplementów diety reklamowanych, jako „leczące” albo przynajmniej „wspomagające leczenie”, „poprawiające” funkcje organizmu, „usuwające toksyny” itp. Szczególnie liczną grupę wśród SD stanowią środki odchudzające. W związku z tym, że SD nie są lekami, to nie mają wobec nich zastosowania rygorystyczne przepisy prawa farmaceutycznego. W przypadku objawów uszkodzenia wątroby u osoby, która między innymi spożywa SD, wobec braku dokumentacji i danych medycznych trudno jest udowodnić, czy choroba powstała w wyniku niepożądanych działań SD, a jeszcze trudniejsze jest ustalenie, który składnik takiego suplementu odpowiada za obserwowane zmiany. Częstość uszkodzeń wątroby, które można kojarzyć z SD jest niewielka, ale lekarze powinni pamiętać o takiej możliwości, ponieważ przebieg choroby może być ciężki, z zagrożeniem życia włącznie.

W przypadku SD zawierających zioła lub inne substancje roślinne zagrożenie toksycznym uszkodzeniem wątroby może pochodzić od tych składników. Najczęściej dotyczy to SD reklamowanych jako preparaty odchudzające, w których skład wchodzi zielona herbata. W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiło się wiele opisów ka-

zuiistycznych wskazujących na duże prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby przez SD zawierające zieloną herbatę i na tej podstawie w Hiszpanii i we Francji wprowadzono zakaz stosowania tych preparatów [14, 15]. W przypadkach uszkodzeń wątroby przez SD, w których działanie szkodliwe ziół jest mało prawdopodobne, przyczyny choroby mogą być bardzo różne. Toksyczne zmiany w wątrobie mogą być skutkiem olbrzymich dawek witamin (przykładem jest witamina A, której mega dawki mogą powodować przewlekłe zapalenie, cholestazę a nawet marskość wątroby) lub innych składników, znacznie przekraczających dobowe zapotrzebowanie. Mogą być skutkiem zanieczyszczeń chemikaliami, innymi lekami, bakteriami lub grzybami. Mogą być także wynikiem interakcji licznych składników SD z lekami, które zażywa chory. Może się też zdarzyć, że skład SD nie wskazuje na ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby, ale nietypowe zachowanie osoby zażywającej preparat może stwarzać takie ryzyko. Przykładem takiej sytuacji jest przypadek opisany przez Vivekanandrarajah, Ni i Waked [16]. U 22-letniej zdrowej kobiety wystąpiły objawy ostrego zapalenia wątroby. Wykluczono wszystkie infekcyjne, metaboliczne i autoimmunologiczne przyczyny choroby. Jedynym stanem mogącym wskazywać na etiologię uszkodzenia wątroby było regularne spożywanie przez pacjentkę napoju „energetyzującego”, w bardzo dużych ilościach — ponad 10 puszek dziennie przez 2 tygodnie. Podstawową „wartością” napoju były mega dawki witamin. Po analizie przypadku, autorzy doszli do wniosku, że czynnikiem etiologicznym toksycznego uszkodzenia wątroby u chorej mogły być niezwykle wysokie dawki niacyny.

W tabeli 3 przedstawiono możliwe przyczyny toksycznego uszkodzenia wątroby przez „nieszkodliwe” suplementy diety.

Tabela 3. Przyczyny uszkodzeń wątroby przez „nieszkodliwe” suplementy diety [wg 2, 3, 11, 14]

Suplementy diety:

- są mieszaninami nie zawsze dobrze zbadanych substancji; istnieje ryzyko, że któraś z nich jest hepatotoksyczna
- mają niestandardowe skład i dawki
- pod tą samą nazwą może być różny skład suplementu diety
- mogą być zanieczyszczone toksynami chemicznymi, czynnikami biologicznymi (bakterie, grzyby) i lekami
- zawierają nefizjologiczne (mega dawki) witamin i innych substancji aktywnych biologicznie
- są mieszaniną różnych związków i substancji, co stwarza ryzyko interakcji między składnikami suplementu diety i interakcji składników suplementu z lekami zażywanyymi przez pacjenta

ROZPOZNAWANIE TOKSYCZNYCH USZKODZEŃ WĄTROBY WYWOŁANYCH PRZEZ ZIOŁA I SUPLEMENTY DIETY

Do uszkodzenia wątroby przez produkty roślinne i SD dochodzi rzadko. Rodzaj i przebieg choroby wątroby może być bardzo różny i nie ma żadnych wytycznych, algorytmów ani zasad pomocnych w rozpoznawaniu. W czasach masowego spożywania przez zdrowych i chorych witamin, ziół i innych SD lekarz musi pamiętać, że przy nawet tak niewielkim ryzyku może spotkać pacjenta z uszkodzeniem wątroby przez te z pozoru bezpieczne środki. W przypadkach niepewnej przyczyny choroby wątroby jedynie bardzo staranne wywiady i dokładna diagnostyka eliminacyjna doprowadzą do rozpoznania.

Podsumowanie i wskazówki praktyczne

1. Zioła i suplementy diety nie zawsze są bezpieczne. Mogą wywoływać objawy uboczne, w tym ze strony wątroby. W związku

z ich masowym spożyciem, należy się liczyć z częstszym niż dawniej występowaniem toksycznych uszkodzeń wątroby.

2. W przypadku ziół i suplementów diety należy się liczyć z różnymi nieprzewidywanymi powikłaniami, ponieważ może się zdarzyć, że mają nieprawidłowy skład, jakość, czystość itd. Zioła i suplementy diety są kwalifikowane jako żywność i w procedurach dopuszczenia do obrotu nie podlegają przepisom prawa farmaceutycznego, czyli nie wymaga się przedstawienia dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo.
3. W przypadkach niejasnego uszkodzenia wątroby należy pytać pacjenta o rodzaj, dawki i okres zażywania ziół i suplementów diety.
4. Trzeba unikać stosowania mieszanek ziołowych i preparatów zawierających mega dawki substancji uznawanych za bezpieczne, jeśli są zażywane w normalnych dawkach.
5. Należy odradzać pacjentom „wspomagania” oficjalnej farmakoterapii ziołami i suplementami diety.

Piśmiennictwo

1. Boullata J., Nace A. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 257–269.
2. Mehta D., Gardiner P., Phillips R., McCarthy E. Herbal and dietary supplements disclosure to healthcare providers by individuals with chronic conditions. *J. Altern. Complement. Med.* 2008; 14: 1263–1269.
3. Navarro V. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Sem. Liv. Dis.* 2009; 29: 373–382.
4. Egan B., Hodgkins C., Shepard R. i wsp. An overview of consumer attitudes and beliefs about plant food supplements. *Food Funct.* 2011; 2: 747–752.
5. Szulc A. Suplementy strachu. *Wprost* 2012; 50–51.
6. Foronczewicz B., Mucha K., Gryszkiewicz J. i wsp. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2935–2937.
7. Bent S. Herbal medicine in the United States: Review of efficacy, safety and regulation. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23: 854–859.
8. Tovar R., Petzel R. Herbal toxicity. *Dis. Mon.* 2009; 55: 592–641.
10. Drew A., Myers S. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med. J. Aust.* 1997; 166: 538–541.
11. Larrey D., Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: a new step with development of specific biomarkers (editorial). *J. Hepatol.* 2011; 54: 599–601.
12. Dasgupta A. Review of abnormal laboratory test results and toxic effects due to use of herbal medicines. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003; 120 (2) on line: www.medscape.com/viewarticle/458306_print (wydruk w lipcu 2011 r.)
13. Schiano T. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines. *Clin. Liv. Dis.* 2003; 7: 453–473.
14. Stickel F., Kessebohm K., Weimann R., Seitz H. Review of liver injury associated with dietary supplements. *Liver Int.* 2011; 31: 595–605.
15. Dara L., Hewett J., Lim J. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 6999–7004.
16. Vivenkanandarajah A., Ni S., Waked A. Acute hepatitis in woman following excessive ingestion of an energy drink. *J. Med. Case Rep.* 2011; 5, on line: www.medscape.com/viewarticle/747347_print . (wydruk 1.09.2011).