

19. Sejmik Zielarski

„Zioła w XXI Wieku

***Szanse i Możliwości Rozwoju Branży Zielarskiej/
Bezpieczeństwo Stosowania Nowoczesnej Fitoterapii”***

14 – 15 czerwca 2024, Trzebaw k/ Stęszewa

**„Bezpieczeństwo stosowania leków
pochodzenia roślinnego u kobiet w ciąży”**

Przemysław Mikołajczak

Katedra i Zakład Farmakologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Sekcja Fitoterapii Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

terapia

choroba

**Leki
syntetyczne**
(w tym biopodobne)



**Leki
roślinne**



**Składniki
żywności**



"CHORA KOBIETA" JAN STEEN

→ mechanizm

→ działanie, zastosowanie,
dawkowanie

→ niepożądane
działania

→ interakcje

Źródła substancji pochodzenia roślinnego :

- **żywność** – np. owoce, warzywa, przetwory (np. soki)
- **żywność funkcjonalna** (np. produkty wzbogacone w nienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3, stanole, sterole, cholina, lecytyna, witaminy)
- **suplementy diety** (skoncentrowane źródło witamin, minerałów lub innych substancji, wytwarzane i wprowadzane do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie (w tabletkach, kapsułkach, proszku czy płynie)).
- **leki roślinne**

- Wg danych WHO szacuje się, że w **88% wszystkich krajów na świecie stosuje medycynę tradycyjną** do której zaliczane jest stosowanie **leków roślinnych**.
- Wyrazem ciągłego zainteresowania stosowaniem tradycyjnych leków roślinnych jest zorganizowanie **Pierwszego Światowego Szczytu Medycyny Tradycyjnej WHO**, który odbył się w dniach 17 i 18 sierpnia 2023 r. w Gandhinagar w stanie Gudźarat w Indiach.
- Odbył się on równolegle ze spotkaniem ministrów zdrowia grupy G20, celem poparcia wdrażania informacji opartych na dowodach w zakresie medycyny tradycyjnej.

Co to jest lek roślinny?

- Pod pojęciem **leków roślinnych** rozumie się środki lecznicze, których składniki stanowi **wyłącznie materiał roślinny**, np. surowce pocięte lub sproszkowane, wydzieliny roślin (olejki, balsamy, żywice), soki lub wyciągi.
- **Środkami roślinnymi nie są** natomiast przetwory homeopatyczne, a także zdefiniowane składniki roślinne (np. metabolity wtórne z roślin), jak np.: czyste alkaloidy, glikozydy czy antybiotyki naturalne.
- Pojęcie **leku roślinnego** jest przyjęte na płaszczyźnie międzynarodowej i zgodnie z postanowieniami **WHO**.

*General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine
2000. Geneva: World Health Organization*

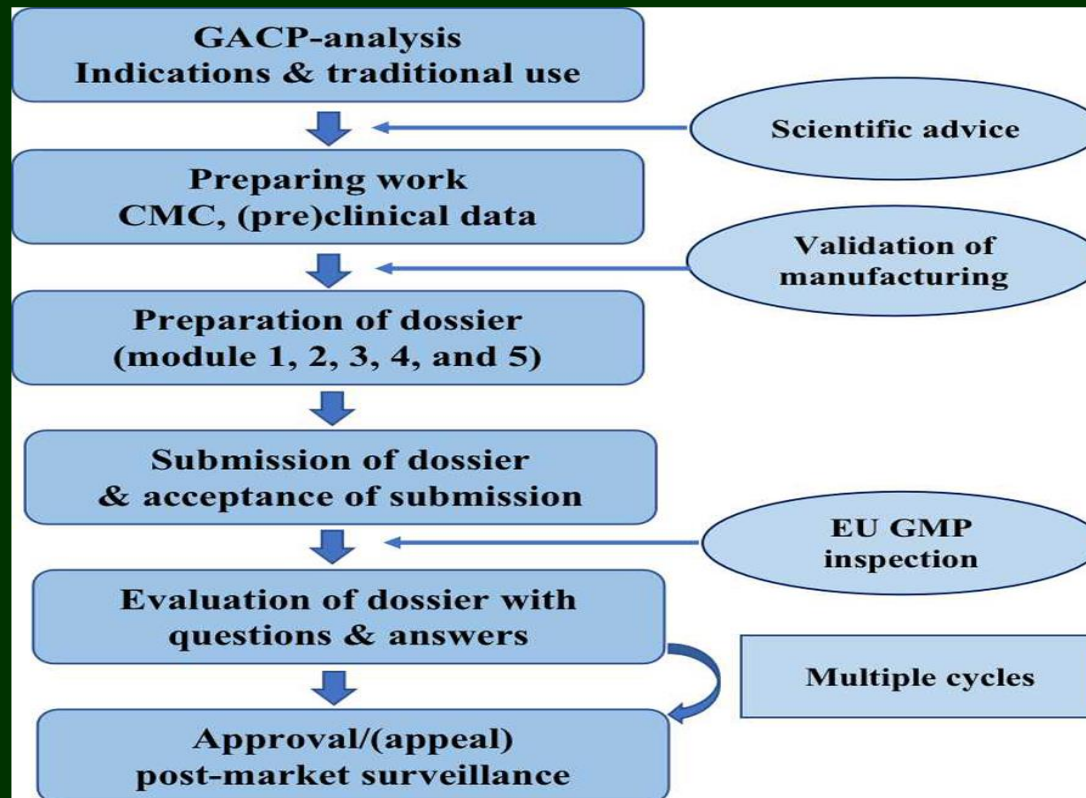
Należy zaznaczyć, że wg niektórych te definicje **są niewystarczające** i podejmowane są wysiłki uściślenia pochodzenia jak i natury leku roślinnego zwłaszcza w aspekcie jego rejestracji. .

W UE, w celu dopuszczenia do obrotu, leki roślinne klasyfikuje się w trzech następujących kategoriach:

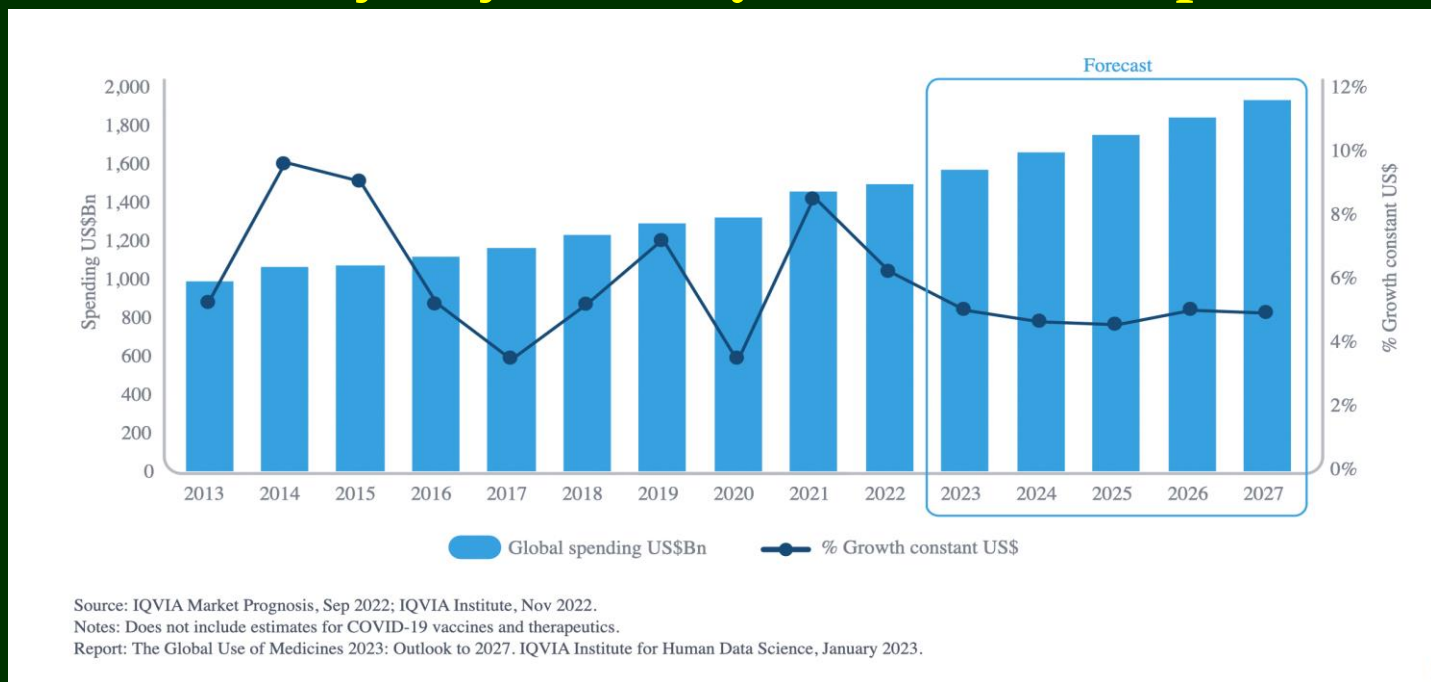
- **Środki tradycyjnego zastosowania medycznego („zastosowanie tradycyjne”)** zaakceptowane na podstawie wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i prawdopodobnej skuteczności
- **Środki o ugruntowanym zastosowaniu** leczniczym („**ugruntowane zastosowanie**”), dla których wykazano, na podstawie publikacji naukowych, że substancje czynne produktów leczniczych mają ugruntowane zastosowanie lecznicze w Unii Europejskiej od co najmniej 10 lat, z uznaną skutecznością oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa.
- **Środki**, dla których dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności pochodzą z **własnego opracowania** danej firmy farmaceutycznej („**samodzielnie**”) lub poprzez połączenie badań własnych i danych bibliograficznych („**aplikacja mieszana**”).

European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)

Fitoterapia to oparte na nauce medyczne zastosowanie roślin i preparatów z nich otrzymanych **w leczeniu, łagodzeniu i/lub zapobieganiu chorobom** lub urazom, zgodnie z uznanymi standardami jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.



W 2023 roku wartość światowego rynku leków ponoć przekroczyła kwotę 1,5 bln dolarów. Według analityków w najbliższych pięciu latach skumulowany roczny wskaźnik wzrostu na rynku farmaceutycznym ma wynieść od 3 do 6 proc.



Wielkość światowego rynku środków pochodzenia roślinnego została wyceniona na 151,91 mld USD w 2021 r. Przewiduje się, że rynek wzrośnie z 165,66 mld USD w 2022 r. do 347,50 mld USD do 2030 r..

**Dlaczego leki roślinne wykazują
działanie farmakologiczne ?**

Związki pochodzenia roślinnego o charakterze **roślinnych metabolitów wtórnych** – grupa związków organicznych, które **nie są bezpośrednio niezbędne do wzrostu i rozwoju roślin.**

	No. of natural products		
With N		1	
1. Alkaloids	12000	2	
2. Non-protein amino acids	600	3	
3. Amines	100	4	
4. Cyanogenic glycosides	100	5	
5. Glucosinolates	100	6	
Without N		7	
6. Monoterpenes	1000	8	
7. Sesquiterpenes	3000	9	
8. Diterpenes	2000	10	
9. Triterpenes, Saponins, Steroids	4000	11	
Tetraterpenes	350	12	
10. Flavonoids	2000		
11. Polyacetylenes	1000		
12. Polyketides	750		
Phenylpropanes	1000		

Wykorzystanie i bioaktywność wybranych selektywnych metabolitów wtórnych, które są do dziś stosowane jako API w farmakoterapii.

Plant Species	Substance (Class)y	Mode of Action	Properties/Applications
<i>Atropa belladonna</i>	L-hyoscyamine (A)	antagonist of mAChR	parasympathomimetic
<i>Camptotheca acuminata</i>	camptothecin (A)	inhibitor of DNA topoisomerase	tumour therapy
<i>Cannabis sativa</i>	tetrahydrocannabinol (T)	activates THC receptor	analgesic
<i>Catharanthus roseus</i>	dimeric Vinca alkaloids (A)	inhibit microtubule assembly	tumor therapy
<i>Cinchona pubescens</i>	quinidine (A)	inhibits Na ⁺ channels	antiarrhythmic
<i>Colchicum autumnale</i>	colchicine (A)	inhibits microtubule assembly	gout treatment
<i>Digitalis lanata</i>	digitoxin, digoxin (T)	inhibits Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase	heart insufficiency
<i>Galanthus woronowii</i>	galanthamine (A)	inhibits AChE	Alzheimer treatment
<i>Papaver somniferum</i>	morphine (A)	agonist of endorphine receptors	analgesic
<i>Physostigma venenosum</i>	physostigmine (A)	inhibits AChE	Alzheimer treatment
<i>Pilocarpus joborandi</i>	pilocarpine (A)	agonist of mAChR	glaucoma treatment
<i>Taxus brevifolia</i>	paclitaxel (taxol) (A)	inhibits microtubule disassembly	tumour therapy

API – active pharmaceutical ingredient,

A – alkaloid, T - terpenoid

Wink M. *Medicines (Basel)*. 2015; 2(3): 251-286.

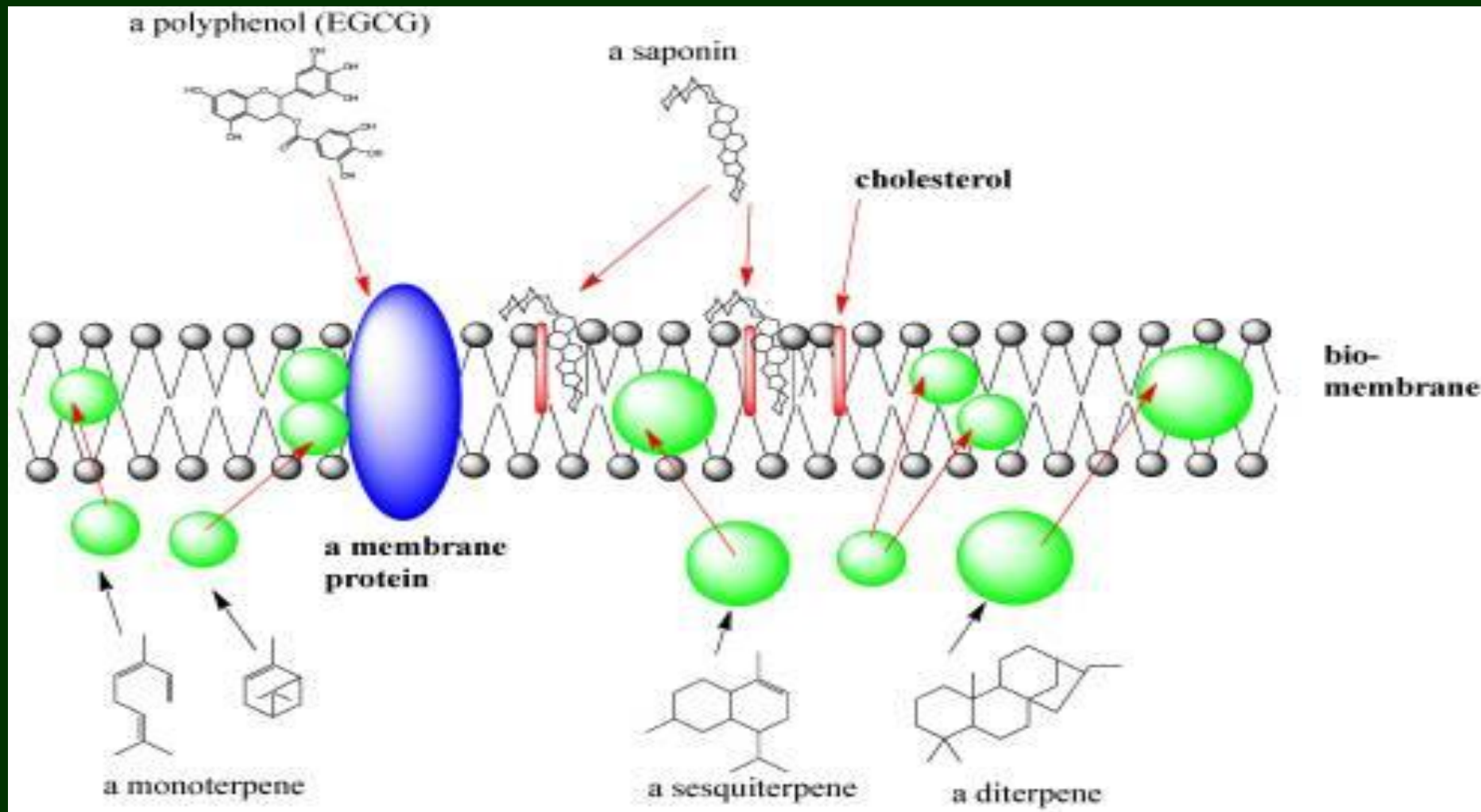
Wykorzystanie i bioaktywność wybranych selektywnych metabolitów wtórnych, które są do dziś stosowane jako API w farmakoterapii.

Medicinal Plant/Drug	Phenolics	Terpenoids	Saponins	Polysaccharides
<i>Allium sativum</i> (czosnek)	+			
<i>Althaea officinalis</i> (prawoślaz)	+			++
<i>Arnica montana</i> (arnika górską)	++	++	+	+
<i>Calendula officinalis</i> (nagietek)	++	++	++	+
<i>Crataegus monogyna</i> (głóg)	++		+	
<i>Echinacea purpurea</i> (jeżówka)	++			++
<i>Gentiana lutea</i> (goryczka)	++	++		+
<i>Ginkgo biloba</i> (miłorząb)	++	++		
<i>Glycyrrhiza glabra</i> (lukrecja)	++		++	
<i>Hypericum perforatum</i> (dziurawiec)	++	++		
<i>Matricaria chamomilla</i> (rumianek)	++	++		+
<i>Mentha piperita</i> (mięta)	+	++		
<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	+	+	++	
<i>Plantago lanceolata</i> (babka kancetowata)	++	++	+	++
<i>Quercus robur</i> (dąb szypułkowy)	++		+	
<i>Rosmarinus officinalis</i> (rozmaryn)	++	++	+	
<i>Salix alba</i> (wierzba biała)	++			
<i>Silybum marianum</i> (ostropest)	++			
<i>Urtica dioica</i> (pokrzywa)	++		+	

API – active pharmaceutical ingredient

Wink M. *Medicines* (Basel). 2015; 2(3): 251-286.

Odziaływanie związków aktywnych farmakologicznie zawartych w roślinach zielarskich z błoną komórkową.



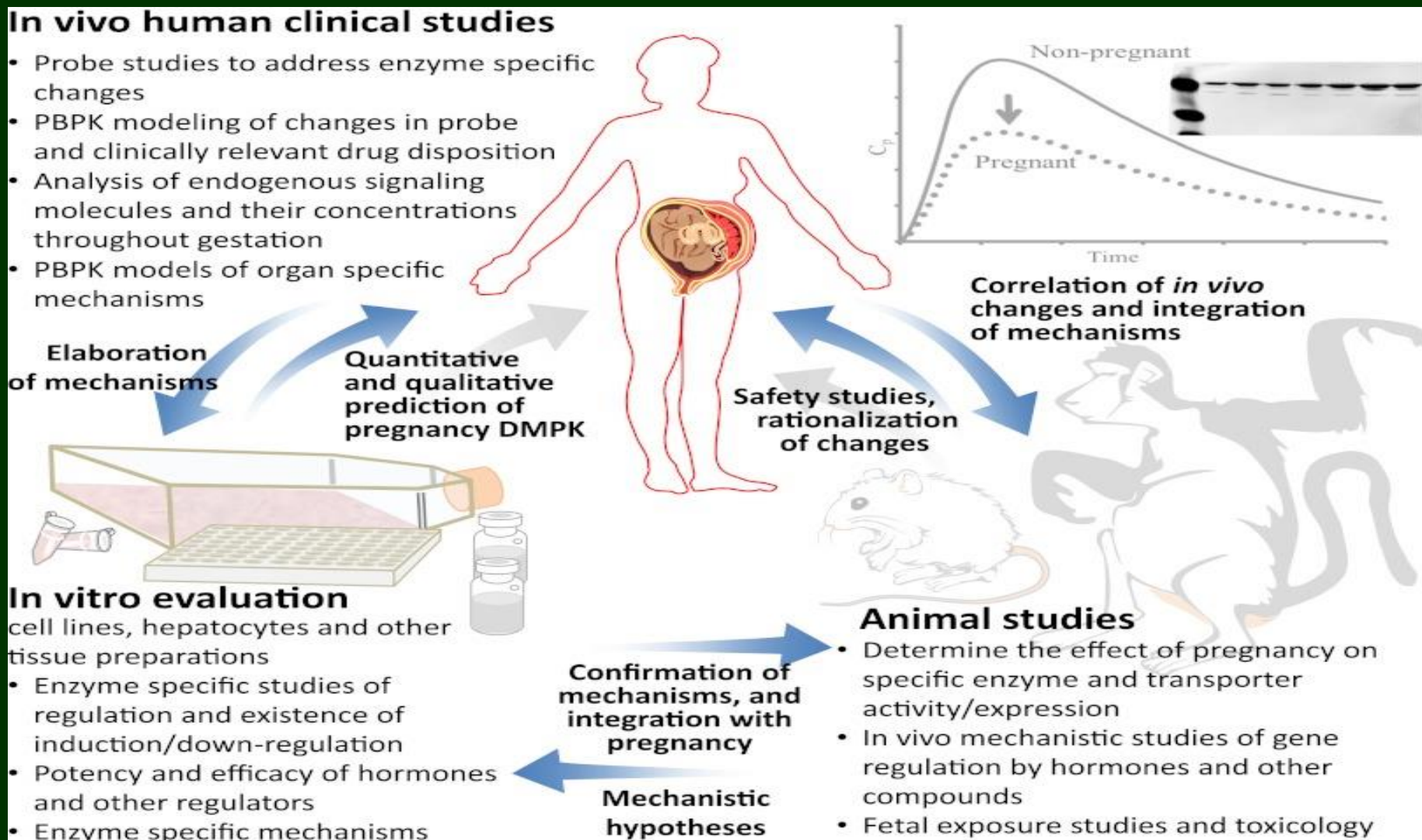
Saponiny mogą kompleksować cholesterol błonowy; polifenole wpływają na trójwymiarową strukturę białek błonowych (receptory, transportery, kanały jonowe); małe lipofilowe terpenoidy gromadzą się w wewnętrznym lipofilowym rdzeniu biomembrany

Działania niepożądane związane z organizmem pacjenta

zależą od takich czynników jak:

- **płeć** (działania niepożądane częściej występują u kobiet),
- **wiek** (szczególnie często u dzieci oraz chorych w wieku podeszłym),
- **rasa,**
- **cięża,**
- **karmienie piersią,**
- **czynniki genetyczne określające np.**
 1. szybkość metabolizmu (np. zależne od cytochromu P450),
 2. aktywność białek transportujących lek przez biomembrany,
 3. wrażliwość receptorów (różnice w budowie lub czynności np. progu pobudliwości),
- **choroby towarzyszące (alergie, zakażenia, zaburzenia immunologiczne),**
- **czynniki wpływające na stężenie leku w organizmie,**
- **czynniki wpływające na reakcję organizmu na podany lek,**
- **niewydolności narządowe odpowiedzialne za zmiany w farmakokinetyce leku**
 1. niewydolność nerek,
 2. wątroby,
 3. krążenia,
- **dieta prowadząca do interakcji między składnikami pożywienia a lekiem.**

Integracja badań *in vitro* oraz *in vivo* dla wyjaśniania działania leków u kobiet w czasie ciąży.



PBPK - farmakokinetyka oparta na fizjologii; DMPK - metabolizm leków i farmakokinetyka

Fizjologiczne zmiany w czasie ciąży: wpływ na rozmieszczenie leku

Parametr	Konsekwencje
Opóźnienie czasu opróżniania żołądka i wzrost pH w żołądku	Zmiany biodostępności leków i pojawianie się opóźnień wchłaniania po podaniu doustnym
Zwiększona pojemność minutowa serca	Przyspieszenie wątrobowego krążenia krwi; przyspieszenie szybkości wydalania niektórych leków
Ogólny wzrost ilości wody w organizmie oraz płynu zewnątrzkomórkowego	Zmiany dostępności dla leków: wzrost Vd dla leków hydrofilnych
Wzrost kompartmentu komórek tłuszczowych	Zwolnienie wydalania leków lipofilnych; wzrost Vd dla leków hydrofobowych
Wzrost nerkowego przepływu krwi i wzrost współczynnika filtracji kłębuszkowej	Zwiększony klirens nerkowy
Spadek stężenia albumin	Wzrost stężenia wolnej frakcji (niezwiązanej) leku
Zmiany aktywności enzymów CYP i UGP	Zmieniona biodostępność po podaniu doustnym i szybkość metabolizmu w wątrobie

Vd – objętość dystrybucji; CYP – izoenzymy cytochromu P450;

UGT – urydynodifosforanowa (UDP) -glukuronylotransferaza

Wg:

Pariente et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: A systematic review. PLoS Med 2016; 13(11): e1002160.

Bezpieczeństwo leków roślinnych w położnictwie/ginekologii

W niektórych podgrupach społecznych istnieje przekonanie, a czasem jest to rodzaj mody (przekonanie o potrzebie życia zgodnego z naturą), że stosowanie środków roślinnych czyni człowieka zdrowszym, bardziej naturalnym, a stosowane środki mają mieć niewiele skutków ubocznych lub nie mają ich wcale.

Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. BMC Complement Altern Med. 2018;18(1): 92.

**Gdy zapewnia się, że jakiś lek jest wolny
od działań niepożądanych,
pojawia się uzasadnione podejrzenie,
że pozbawiony jest także
działania podstawowego.**

Leki roślinne mogą być błędnie postrzegane jako bezpieczne, ponieważ są produktami naturalnymi.

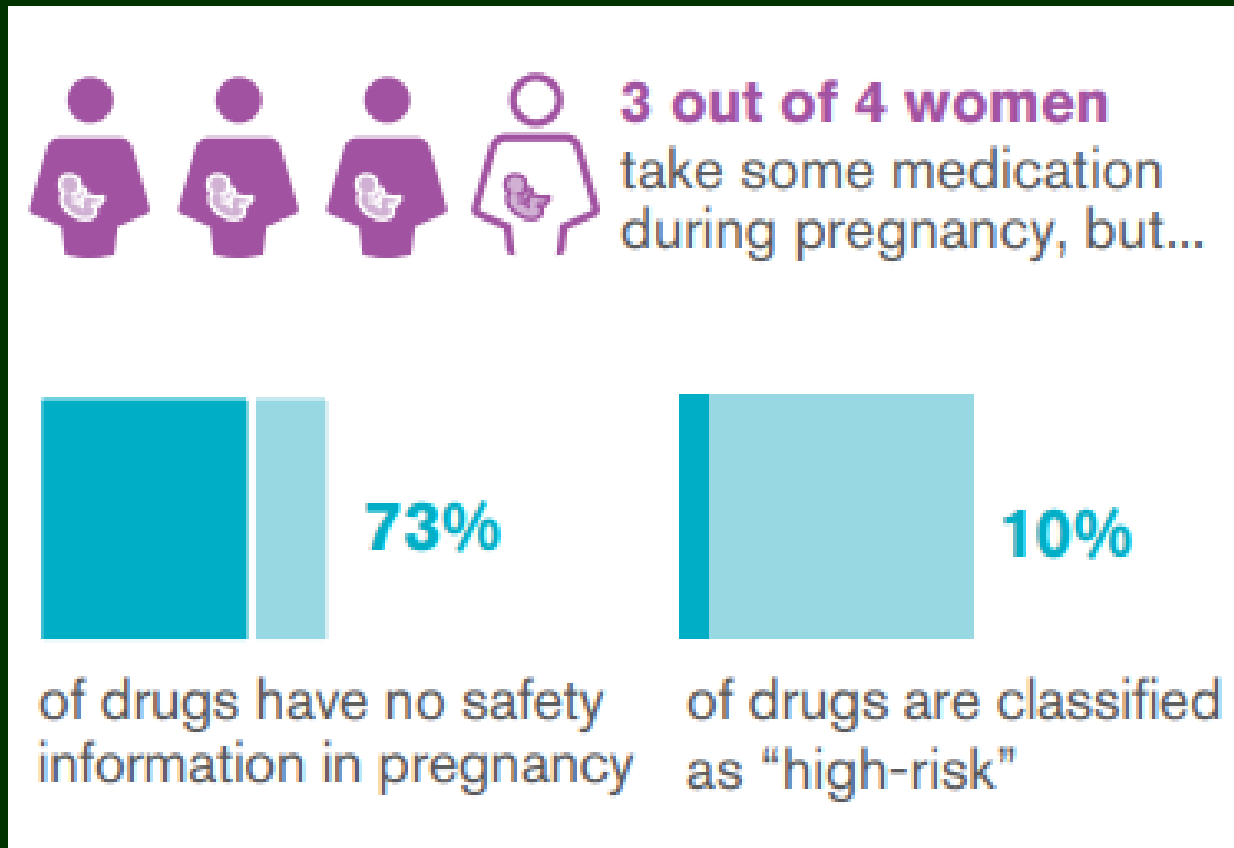
Najczęściej mogą powodować objawy uboczne i niepożądane takie jak:

- reakcje alergiczne,
- wysypki, bóle głowy,
- zawroty głowy,
- pobudzenie,
- suchość w jamie ustnej,
- drgawki,
- zmęczenie,
- tachykardia,
- nudności,
- wymioty,
- biegunki.

Stosowanie leków u kobiet w ciąży

64-75% kobiet w ciąży przyjmuje różnego rodzaju leki, (oprócz witamin, składników mineralnych - często w formie suplementów diety).

55% kobiet przyjmuje leki w I trymestrze.



Potencjalne skutki działania leku stosowanego u kobiety w ciąży



teratogenność
mutagenność
karcynogenność
IUGR
poronienie
poród przedwczesny
krwawienie
okołoporodowe
zaburzenia
poporodowe
sedacja
hipoglikemia
bradykardia
objawy abstynencyjne

predyspozycja
do zaburzeń
w wieku
dziecięcym
opóźnienia
rozwojowe
problemy z
uczeniem się

predyspozycja do
niektórych schorzeń
w wieku dziecięcym
oraz dorosłym
choroby ośrodkowego
układu nerwowego
(padaczka, schizofrenia)
zaburzenia płodności
cukrzyca
schorzenia układu
sercowo-naczyniowego

**działanie teratogenne = blasto-, embrio-, fetopatie
+ zaburzenia wzrostu, zaburzenia krążenia, zaburzenia metaboliczne i inne**

Klasyfikacja ABCDX (FDA) leków stosowanych w ciąży, (N-niesklasyfikowane)

A	Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone u kobiet w ciąży w I trymestrze nie wykazały szkodliwego działania leku.	lek bezpieczny w okresie ciąży
B	Brak dowodów na ryzyko dla ludzkiego zarodka/płod. Badania przedkliniczne na zwierzętach nie wykazały ryzyka lub wykazały, że istnieje ryzyko, ale nie potwierdzono tego u ludzi.	lek względnie bezpieczny w okresie ciąży
C	Stosowanie u ludzi może być związane z ryzykiem. Badań na ludziach brak, badania doświadczalne na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i/lub teratogenne lub brak jest jakichkolwiek danych.	leki te podaje się tylko wówczas, gdy korzyść wynikająca z ich stosowania usprawiedliwia ryzyko
D	Istnieje udokumentowane ryzyko, lecz korzyści wynikające z ich stosowania u kobiet w ciąży w stanie zagrożenia życia mogą usprawiedliwiać podanie leku, jeśli bezpieczniejsze leki są nieskuteczne.	stosowane w stanach zagrażających życiu matki lub w poważnych chorobach, w których inne bezpieczniejsze leki nie są skuteczne
X	Badania na zwierzętach lub u ludzi wykazały szkodliwe działanie na zarodek/płód, ryzyko stosowania leku w ciąży przeważa wszelkie możliwe korzyści.	bezwzględnie przeciwwskazane u kobiety ciężarnej oraz dla kobiet w wieku reprodukcyjnym, które mogą zajść w ciążę

Dlaczego klasyfikacja FDA nie spełnia oczekiwań w praktyce?

- 1) opiera się przede wszystkim na wynikach badań na zwierzętach, a ekstrapolacja wyników nie zawsze jest właściwa;**
- 2) nie wskazywała na rodzaj ryzyka (ciężka, lekka wada wrodzona, zaburzenia czynnościowe), tylko na jego prawdopodobieństwo, w poszczególnych kategoriach znajdują się leki o zróżnicowanym poziomie ryzyka;**
- 3) brak danych o częstości występowania określonych wad/zaburzeń;**
- 4) brak odniesienia kategorii do okresu ciąży i zmian farmakokinetyki leków w czasie ciąży;**
- 5) brak odniesienia kategorii do ryzyka dla płodu i matki związanego z zaprzestaniem leczenia chorób przewlekłych**
- 6) nie brano pod uwagę ryzyka przenikania leków do mleka kobiecego, mimo, że jednocześnie klasyfikacja ta wykorzystywana była jako klasyfikacja dotycząca także bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji**

UWAGA: kategoria leku wg FDA przyznawana jest poszczególnym lekom, a nie farmakologicznej grupie leków!

W tej samej farmakologicznej grupie mogą znajdować się leki przynależące do różnych kategorii.

PREGNANCY AND LACTATION LABELING RULE

(PLLR)(2015/2020)

Nowy system informacji składa się z 3 części:

- **ciąża**

- Informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem leku w czasie ciąży, wraz z określeniem rodzaju i ciężkości wady/zaburzeń zależnie od wieku ciąży, czasu ekspozycji i dawki leku.
- Wskazówki kliniczne co do postępowania, w przypadku konieczności podania leku kobiecie w ciąży oraz określenie jakości dostępnych danych wraz z odniesieniem się do rejestrów ciążowych.
- Opis ryzyka dla matki i płodu wywołanego chorobą (zaniechania leczenia), modyfikacje dawki, opis działań niepożądanych.

PREGNANCY AND LACTATION LABELING RULE (PLLR)(2015/2020)

- **karmienie piersią**

- Informacje o prawdopodobieństwie przenikania leku do mleka kobiecego wraz z określeniem stopnia przenikania, wpływu na zdrowie dziecka karmionego piersią i na proces laktacji.
- Wskazówki kliniczne dotyczące postępowania, sposobu dawkowania i synchronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi.

- **kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym**

- Informacje o konieczności wykluczenia ciąży przed podjęciem leczenia, dane o potrzebie stosowania antykoncepcji w trakcie farmakoterapii.
- Informacje o ewentualnym wpływie leku na płodność.

System nie kategoryzuje leków.

Wymaga indywidualnego podejścia do każdego przypadku.

PREGNANCY AND LACTATION LABELING RULE (PLLR)(2015/2020)

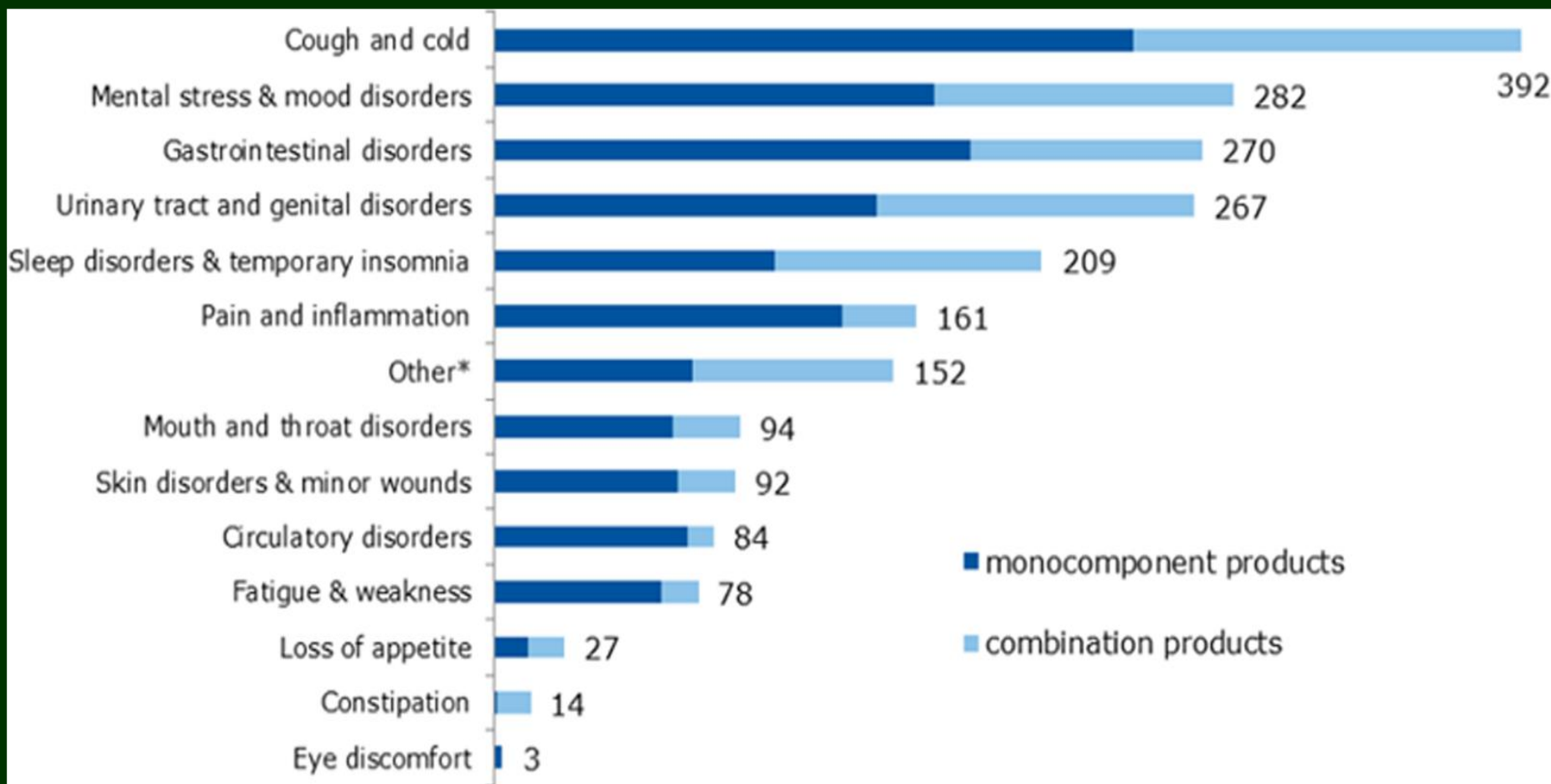
**Nowe charakterystyki produktu leczniczego zawierają
informacje z systemu PLLR.**

**Wcześniej zarejestrowane leki – nie lub częściowe
informacje.**

European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP) – bezwzględnie nie stosować w ciąży !!!!

1. *Absinthii herba* (olejek etryczny) – ziele piołunu
2. *Aloe* (genotoksyczność aloe-emodyny) - aloes
3. *Anisi ol.* – olejek anyżowy
4. *Boldo folium* (działanie poronne i teratogenne) – liść boldo
5. *Cimicifugae rhizoma* - *klącze pluskwicy*
6. *Foeniculi ol.* (anetol) – olejek koperkowy
7. *Foenugraeci semen* (teratogenność??) – nasiona kozieradki
8. *Frangulae cortex* (emodyna – genotoksyczność) – kora kruszyny
9. *Ginkgo folium* – liść miłorzębu
10. *Glicyrrhizae radix et rhizoma* – klącze i korzeń lukrecji
11. *Juniperi fructus* (działanie poronne) – owoc jałowca
13. *Polygalae radix* – korzeń krzyżownicy
14. *Rhamni purshianae cortex* (aloe-emodyna) - kora szakłaku amerykańskiego
15. *Rhei radix* (emodyna) – korzeń rzewienia
16. *Salviae folium* (olejek) – liść szalwii
17. *Sennae folium et fructus* (emodyna) – liść i owoc senesu
18. *Uvae ursi folium* (przyspiesza poród?) – liść mącznicy

Liczba udzielonych wskazań w rejestracji leków stosowanych tradycyjnie (TU) dla HMP (herbal medicinal products = leki roślinne) pogrupowanych wg typowych tradycyjnych obszarów terapeutycznych dla jednoskładnikowych i złożonych leków w UE wg EMA.



„Other-Inne” odnosi się np. do wskazań w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna = ATC.

- **ATC to system porządkujący leki oraz inne środki i produkty wykorzystywane w medycynie.**
- **System dzieli leki na grupy, w zależności od miejsca ich działania oraz charakterystyki terapeutycznej i chemicznej.**
- **Klasyfikację kontroluje Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków (Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) w Norwegii podlegający pod Światową Organizację Zdrowia (WHO).**

A Przewód pokarmowy i metabolizm

B Krew i układ krwiotwórczy

C Układ sercowo-naczyniowy

D Dermatologia

G Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe

H Leki hormonalne działające ogólnie (bez hormonów płciowych)

J Leki stosowane w zakażeniach

L Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące

M Układ mięśniowo-szkieletowy

N Układ nerwowy

P Leki przeciwpasożytnicze, owadobójcze i repelenty

R Układ oddechowy

S Narządy zmysłów

V Różne

R Układ oddechowy – 39 pozycji

R01ALeki udrożniające nos i inne preparaty do stosowania miejscowego: R01AXInne	Amol, Argol, Aromatol, Olbas Oil - wszystkie C
R05Leki przeciwkaszlowe i wykrztuśne	
R05CA05 Prawoślaz	Althan, Rubital forte, Syrop prawoślazowy Alte – wszystkie C
R05CA10 Inne	Bronchitabs - C
R05CA12 Liść bluszczu	Hedelix, Hederasal, Hedussin, Herdripan, Prospan wszystkie C
R05CA13A Inne	Alcep, Bronchosol, Cepastil, Depulol, Echinasal, Hederoin, Herbapect, Lancetan, Noverban, Original Tymianek i Podbiał, Pectobonisol, Pectolvan, Pectosol, PiniHelix, Plantaginis, Pulmonil, - wszystkie C Respero Myrtol , Sinupret, Sirupus Tussipini, Syrop tymiankowy złożony, Tussipect – wszystkie B (ale przenikanie do mleka matki - C)
R05CBLeki mukolityczne	Herbion na kaszel mokry - C
R05FPOłączenia leków przeciwkaszlowych i wykrztuśnych	NeoAzarina - C
R05XInne	Pelafen - C

B – lek względnie bezpieczny w okresie ciąży

C - brak danych dotyczących bezpieczeństwa - nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

N Układ nerwowy – 27 pozycji

N02BInne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe	Pyrosal – C
N02BAKwas salicylowy i jego pochodne	Rutinosal - C, Salicortex – C, III trymestr – D
N05CLeki nasenne i uspokajające N05CM09 waleriana	Antinervinum, Baldivian Noc, Krople Walerianowe, Neospasmina, Persen Noc, Valerian, Valused Noc – wszystkie C
N05CLeki nasenne i uspokajające N05CMinne	Hova , Intractum Melissae, Kalms, Melisal® forte, Nervosol - wszystkie C
N06ALeki przeciwdepresyjne N06AXInne	Depremin 612, Dziurawiec fix, Hyperherba, Intractum Hyperici , Tinctura Hyperici - wszystkie C
N06BXInne leki psychostymulujące i nootropowe	Korzeń Żeń-szenia - C
N06DLeki stosowane w otępieniu starczym	Bilobil forte, Ginkgofol, Ginkgofar, Ginkgoflav, Tanakan, Tinctura Ginkgo biloba – wszystkie C

C - brak danych dotyczących bezpieczeństwa - nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. (leki te podaje się tylko wówczas, gdy korzyść wynikająca z ich stosowania usprawiedliwia ryzyko)

D - stosowane w stanach zagrażających życiu matki lub w poważnych chorobach, w których inne bezpieczniejsze leki nie są skuteczne

A Przewód pokarmowy i metabolizm – 29 pozycji

A01ABPreparaty do dezynfekcji jamy ustnej	Argol, Azulan, Azuseptol, Dentosept, Hascosept Dental, Mucosit – wszystkie C
A05ALeki w ch. dróg żółciowych	Raphacholin - C
A05AXInne	Boldaloin, Cholesol, Cholitol, Cynacholin, Cynarex, Succus Hyperici, Travisto Acti wszystkie C
A05BALeki stosowane w chorobach wątroby (hepatoprotekcyjne i lipotropowe)	Sylicynar - C
A06Leki przeczyszczające: A06AB06Sennozydy i A06ABinne	Regulax, Senefol, Xenna – wszystkie C Alax, Liść senesu, Ziel. Apt. Senes fix – wszystkie C Figura - B
A06AHAntagoniści opioidowi o wybiórczym działaniu obwodowym	Radirex Plus - B
A07XAPozostałe leki przeciwbiegunkowe	Kora dębowa FLOS, Quecor – wszystkie C
A11GBPreparaty witaminy C z dodatkami	Rutinosal C - C
A13APreparaty wzmacniające (zaszeregowane dziwne - działające uspokajająco)	MELIS-Tonic, Melissed – wszystkie C

G Układ moczowo-płciowy (kobiety) i hormony płciowe – 11 pozycji

G01Leki ginekologiczne przeciwwzakaźne i antyseptyczne, G01AX Inne	Azucalen, Azulen, Azuseptol – wszystkie C
G02CInne leki ginekologiczne	Castagnus, Soyfem – wszystkie C
G04 Leki urologiczne G04BCLeki rozpuszczające kamienie moczowe	Debelizyna, Rowatinex – wszystkie C
G04BInne leki urologiczne (ze spazmolitykami)	Nefrol, Nefrosept, Succus Betulae - wszystkie C
G04CXInne leki urologiczne	Urtix - C

C - brak danych dotyczących bezpieczeństwa - nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. (leki te podaje się tylko wówczas, gdy korzyść wynikająca z ich stosowania usprawiedliwia ryzyko)³⁶

C Układ sercowo-naczyniowy - 24 pozycje

C01Leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego: C01AGlikozydy nasercowe: C01AXInne	Cardiacol C, Cardiol C, Convafort, Krople Nasercowe (Herbapol Kraków, Farmina, Hasco-Lek, Aflofarm), Neocardina
C01Leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego: C01EPozostałe leki stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego: C01EXPreparaty złożone	Intractum Visci, Tabletki Tonizujące Labofarm – wszystkie C
C05Leki ochraniające ścianę naczyń: C05APreparaty stosowane miejscowo w leczeniu hemoroidów: C05AXInne	Aesculan , Hemocal, Hemorectal, Hemorol (potencjalne działanie poronne) , Neo-Aesculan – wszystkie C
C05Leki ochraniające ścianę naczyń: C05BPreparaty stosowane w leczeniu żylaków: C05BA53Heparyna w połączeniach	Esceven, Savarix – wszystkie C
C05CLeki wpływające na elastyczność naczyń	Cyclo-Fort, Fitoven, Intractum Hippocastani, Lipomal, Rutinosal C, Venescin (przeciwwskazany w I trymestrze) – wszystkie C
C10Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi	Alliofil - C

C - brak danych dotyczących bezpieczeństwa - nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią. (leki te podaje się tylko wówczas, gdy korzyść wynikająca z ich stosowania usprawiedliwia ryzyko)

Potencjalne czynniki wpływające na zmienność odpowiedzi farmakoterapeutycznej

- **Wiek**
- **Masa ciała (stopień otyłości)**
- **Status żywieniowy**
- **Czynność nerek**
- **Czynność wątroby**
- **Podstawy patofizjologiczne choroby**
- **Zaawansowanie choroby**
- **Choroby współistniejące**
- **Czynniki środowiskowe (klimat, specyficzna dieta)**
- **Zmienność genetyczna (m.in. polimorfizm) – genetic- make-up (układ alleli)**
- **Interakcje leków**

INTERAKCJE LEKÓW

- **Interakcje farmakodynamiczne**
- **Interakcje farmakokinetyczne**
- **Interakcje farmakodynamiczne (koergizm) - wzajemne modyfikowanie działania farmakologicznego przez równocześnie zastosowane leki na poziomie receptora i efektor.**

Odróżniamy 2 postacie tej interakcji:

- **synergizm**
- **antagonizm**

INTERAKCJE LEKÓW

➤ **Interakcje farmakokinetyczne** - występują w okresie, w którym ustala się stężenie leków w tkankach i płynach ustrojowych w wyniku procesów wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania.

W okresie tym jeden lek może wywierać wpływ na procesy farmakokinetyczne drugiego leku i prowadzić do **zwiększenia** lub **zmniejszenia** jego stężenia w organizmie:

- W zakresie wchłaniania żołądkowo-jelitowego
- W zakresie wchłaniania z tkanek
- W zakresie wiązania z białkami:
- W zakresie biotransformacji
- W zakresie wydalania przez nerki

Prawdopodobieństwo interakcji

Z praktycznego punktu widzenia przy stosowaniu indywiduów chemicznych jako **leków** jednocześnie, **prawdopodobieństwo interakcji** wzrasta wraz ze **wzrostem ich liczby**:

- dla dwóch leków - 13%,
- dla pięciu leków – 38%,
- dla ponad siedmiu - 80%.

Ze względu na **złożoność leku roślinnego** (może zawierać tysiące różnych substancji) jest to **wyzwanie** dla określenia **ewentualnego prawdopodobieństwa interakcji**.

Porównanie metod badawczych dostępnych dla określania interakcji lek roślinny – lek syntetyczny

Metoda badania	Uwagi	Zalety	Ograniczenia
<i>In vitro</i>	Enzymy, tkanki lub narządy metaboliczne, np. linie komórkowe transfekowane CYP, wątrobowe frakcje	Dostarczają informacji o potencjalnych interakcjach. Bliskie ludziom technologie oparte np. na ludzkiej wątrobie	Różnice w stężeniach eksperymentalnych i klinicznych; słaba korelacja z sytuacją kliniczną
<i>In vivo</i> (na zwierzętach)	Badania np. na gryzoniach	Uwzględniają zależność dawka, stężenie i efekt, wraz biodostępnością zw. aktywnych	Wyniki często trudne do interpretacji ze względu na różnice gatunkowe; stosowanie dawek innych niż u człowieka
Opisy przypadków (case reports)	Pacjenci zdiagnozowani po zebraniu wywiadu o możliwej interakcji	Idealny w dostarczaniu informacji o interakcji	Rzadko spotykane, niemożliwość uogólnienia otrzymanych wniosków, często pojedyncze przypadki
Badania kliniczne	Obejmuje badania na pacjentach	Idealny w dostarczaniu informacji o interakcji	Ograniczone ze względu na ich koszt, względy etyczne oraz odniesienie do konkretnej populacji (konieczność uwzględniania farmakogenetyki).

Wybrane leki stosowane u kobiet w ciąży

Klasa leku	Leki
Przeciw-nadciśnieniowe	metyldopa – B (? - mimo, że nie znaleziono żadnych dowodów klinicznych sugerujących jej szkodliwy wpływ na płód lub noworodka), labetalol – C (j.w.), nifedypina – A (FDA - USA)
Przeciwcukrzycowe	insulina - A , metformina - B (ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Jeśli pacjentka planuje ciążę oraz podczas ciąży, cukrzyca nie powinna być leczona metforminą lecz insuliną),
Przeciwdepresyjne	fluoksetyna, sertralina, citalopram – wszystkie C (ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego spowodowaną narażeniem na fluoksetynę w czasie ciąży, wynosi ok. 2/100 - populacja ogólna 1/100)
Antypsychotyczne	haloperidol, risperidon – wszystkie C
Dyspepsja (niestrawność)	omeprazol – C (Wyniki 3 prospektywnych badań epidemiologicznych (obejmujących ponad 1000 przypadków ekspozycji) wykazują brak niepożądanych oddziaływań omeprazolu na ciążę lub na stan zdrowia płodu/noworodka. Omeprazol może być stosowany podczas ciąży).

Bręborowicz G.H. i Dworacka M.: "Farmakoterapia w położnictwie", PZWL. Warszawa, 2018.

Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 6(6): 689-699, 2010.

Choi A. et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use During Early Pregnancy and Risk of Congenital Malformations. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(1):e2250366.

Potencjalne interakcje leków i substancji roślinnych z lekami przeciwnadciśnieniowymi przyjmowanymi przez kobiety w ciąży.

Conventional drugs	Conventional drug metabolism	Herbal medicine	HM potential effect on the conventional drug metabolism
Nifedipine	CYP3A4	<i>Rauvolfia serpentina</i> (L.) Benth. ex Kurz	↓ CYP3A4 (Flynn and Vohra, 2018), clinical implications not known
		<i>Valeriana officinalis</i> L., <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, <i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	↓ CYP3A4 (Lefebvre et al., 2004; Johnson et al., 2013; Tam et al., 2014; Sprouse and van Breemen, 2016) Insignificant herb-drug interaction in humans
		<i>Hypericum perforatum</i> L.,	↑ CYP3A4 (Henderson et al., 2002; Hellum and Nilsen, 2008; Sprouse and van Breemen, 2016) Confirmed in preclinical and clinical studies
		Ginkgo biloba L.	No significant changes PK parameters in volunteers. Atypical 2-fold increase plasma concentrations in 2 patients (Yoshioka et al., 2004).
		<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn.	Not potent inhibitor of CYP3A4 in humans (Fuhr et al., 2007).
Labetalol	UGT1A1 UGT2B7	Grapefruit juice	May inhibit metabolism and gastric emptying (Odou et al., 2005).
		<i>Panax</i> spp. <i>Echinacea</i> spp. <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. <i>Valeriana officinalis</i> L. <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	↓ UGT1A1 (Mohamed et al., 2010), clinical implications not known

Illamola et al. Use of Herbal Medicine by Pregnant Women: What Physicians Need to Know. Front Pharmacol. 2020; 10:1483.

Klinicznie obserwowane interakcje leków roślinnych ze stosowanymi w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży

Herbal/Natural Product	Prescribed Medicine	Interaction Rating	Mechanism of Interaction
Aloe	Insulin	Moderate	Additive effects, lower blood glucose levels lead to increased risk of hypoglycaemia.
Ginger	Metformin	Moderate	Additive effects, might increase insulin level and/or decrease blood glucose levels, may lead to hypoglycemia
Ginger	Insulin	Moderate	Additive effects, might increase insulin level and/or decrease blood glucose levels, may lead to hypoglycemia.
Ginseng	Metformin	Moderate	Additive effects, might increase insulin level and/or decrease blood glucose levels, may lead to hypoglycemia

Aloe – Aloe vera – aloes, miejscowo bezpieczny?, (znana : genotoksyczność aloe-emodyny) – wg dostępnych danych kat. D/X (gdy - stosowanie systemowe – przeczyszczający)

Ginger – Zingiber officinale (ginger) – imbir lekarski (ew. działanie przeciwwymiotne) kat. B

Ginseng - Ginseng radix - korzeń żeń-szenia – kat. C (OUN)

Wg McLay JS et al. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. BMC Complement Altern Med. 2017; 17(1):543.

Przypadki interakcji wybranych leków przeciwdepresyjnych z roślinnymi składnikami leków (suplementów diety) o potencjalnym znaczeniu u kobiet w ciąży

Lek przeciwdepresyjny	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety	Liczba	Obraz kliniczny interakcji
Escitalopram	<i>Ginkgo biloba</i> (milorzáb japoński)	3	Krwawienia
Fluoksetyna	<i>Ginkgo biloba</i> (milorzáb japoński)	3	Zawroty głowy, hipotensja, krwawienie z nosa
Sertralina	<i>Ginkgo biloba</i> (milorzáb japoński)	4	Krwawienia z przewodu pokarmowego, z nosa, z dróg rodnych
Escitalopram	<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	1	Zespół serotoninowy
Fluoksetyna	<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	-	-
Sertralina	<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	3	Ból w klatce piersiowej, tachykardia, zaburzenie komorowe rytmu serca
Escitalopram	<i>Rhodiola rosea</i> (różeniec górski)	1	Mialgia, zaburzenie komorowe rytmu serca
Fluoksetyna *	<i>Rhodiola rosea</i> (różeniec górski)	2	Jakościowe zaburzenie świadomości, zespół niespokojnych nóg
Sertralina	<i>Rhodiola rosea</i> (różeniec górski)	-	-
Escitalopram	<i>Silybum marianum</i> (ostropest plamisty - sylimarol)	2	Kaszel
Fluoksetyna	<i>Silybum marianum</i> (ostropest plamisty - sylimarol)		
Sertralina #	<i>Silybum marianum</i> (ostropest plamisty - sylimarol)	1	Hepatotoksyczność

*-łącznie z mirtazapiną, #-łącznie z agomelatyną

Wg Woron J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatria Polska*. 2018;52(6):983-996.

Przypadki interakcji wybranych leków przeciwpsychotycznych z roślinnymi składnikami leków (suplementów diety) o potencjalnym znaczeniu u kobiet w ciąży

Lek przeciwpsychotyczny	Roślinny składnik czynny leku lub suplementu diety	Liczba	Obraz kliniczny interakcji
Haloperidol	<i>Ginkgo biloba</i> (miłorząb japoński)	-	-
Risperidon	<i>Ginkgo biloba</i> (miłorząb japoński)	2	Krwawienie z dziąseł, zawroty głowy, zaburzenia równowagi
Haloperidol	<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	5	Nadmierna potliwość, zaburzenie komorowe rytmu serca
Risperidon	<i>Panax ginseng</i> (żeń-szeń)	3	Aktyzja, zespół serotoninowy
Haloperidol	<i>Rhodiola rosea</i> (różeniec górski)	4	Mioklonie, hipoglikemia, sedacja
Risperidon	<i>Rhodiola rosea</i> (różeniec górski)	3	Katatonia, bóle stawów, nudności, biegunka
Haloperidol	<i>Silybum marianum</i> (ostropest plamisty - sylimarol)	4	Zapalenie trzustki, sedacja, nudności, wymioty
Risperidon	<i>Silybum marianum</i> (ostropest plamisty - sylimarol)	3	Zapalenie trzustki, nudności, wymioty, bóle brzucha

Wg Woron J, Siwek M. Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts. *Psychiatria Polska*. 2018;52(6):983-996.

Interakcje omeprazolu z roślinnymi składnikami leków o potencjalnym znaczeniu u kobiet w ciąży

Lek	Lek roślinny	Efekt kliniczny	Mechanizm
Omeprazol	Preparaty zawierające dziurawiec (np. Dziurawiec fix, Hyperherba, Intractum Hyperici, Tinctura Hyperici)	Oslabienie działania omeprazolu	Zwiększenie klirensu omeprazolu i przyspieszenie metabolizmu (dziurawiec indukuje aktywność enzymów CYP2C19 i CYP3A)
Omeprazol	Preparaty zawierające milorzab (np. Bilobil forte, Ginkgofol, Ginkgofar, Ginkgoflav, Tanakan, Tinctura Ginkgo biloba)	Oslabienie działania omeprazolu	Przyspieszenie metabolizmu do nieaktywnych (milorzab indukuje aktywność CYPC19)

Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9: 259-271.

Podsumowanie

- Stosowanie **leków roślinnych** (w tym herbat ziołowych) powinno odbywać się w sposób bardzo przemyślany i ostrożny, biorąc pod uwagę, że może to **powodować niepożądane skutki u pacjentek w okresie ciąży**, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.
- W przypadku **roślin leczniczych** często nie są znane dokładne **związki**, które mogą powodować **wady rozwojowe**, a informacje często opierają się na opisach przypadków.
- **Brakuje badań klinicznych** lub dostarczają one ograniczonych informacji. Większość obecnych zaleceń opiera się **na badaniach na zwierzętach**, które **mogą nie odzwierciedlać** odpowiednio warunków u ludzi i rozwoju zarodków.
- **Konieczne są dalsze badania** w celu dostarczenia dodatkowych informacji na temat **stosowania leków roślinnych w czasie ciąży**.

Dziękuję za uwagę