



Dr Jarosław Woroń

Hepatotoksyczność suplementów diety

*Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii
Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków
Szpital Uniwersytecki w Krakowie*

Hepatotoksyczność – jak często występuje

- **W ujęciu statystycznym hepatotoksyczność występuje 1/100 000 pacjentów**
- **50% przypadków ostrej niewydolności wątroby jest spowodowana przez leki**

7 grzechów głównych farmakoterapii

- **polipragmazja**
- **duplikacja**
- **leczenie niekonieczne**
- **podżeganie chorobowe- suplementy diety!**
- **leczenie wymuszone**
- **rekomendacja marketingowa- suplementy diety !**
- **jatrogenizacja- suplementy diety !**

LEK⁽¹³⁾

SUPLEMENT DIETY⁽¹⁴⁾

SUPLEMENTY DIETY NIE LECZĄ ANI NIE ZAPOBIEGAJĄ CHOROBIE

DEFINICJA

Substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości:

- zapobiegania lub leczenia chorób (...)
- lub podawana w celu postawienia diagnozy
- lub w celu przywrócenia, poprawienia czy modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne

Środek spożywczy, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety będący skoncentrowanym źródłem:

- witamin
- lub składników mineralnych
- lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny (...) z wyłączeniem produktów posiadających właściwości produktu leczniczego w rozumieniu przepisów prawa farmaceutycznego

WSKAZANIA

Szczegółowe wskazania określone w charakterystyce produktu leczniczego i zatwierdzone przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

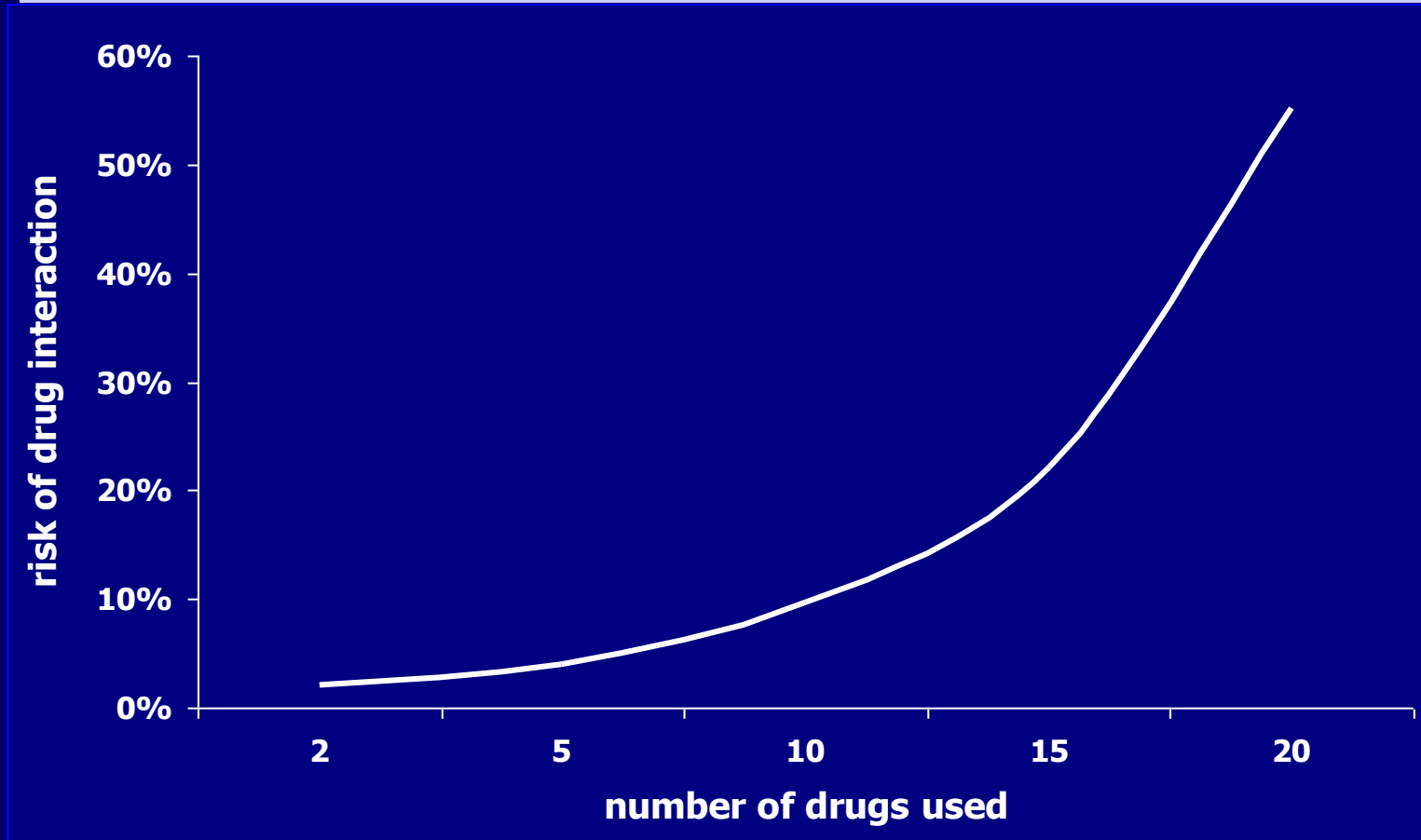
Brak wskazań. Zgodnie z definicją służy uzupełnianiu normalnej diety. Nie jest zatwierdzany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

BEZPIECZEŃSTWO

Ciągły nadzór i monitorowanie jakości przez inspekcję farmaceutyczną. Dodatkowo monitorowanie bezpieczeństwa stosowania przez lekarzy, farmaceutów, pacjentów oraz podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu (pharmacovigilance).

Brak ustawowego wymogu ciągłego monitorowania bezpieczeństwa stosowania.

INTERAKCJE LEK-LEK, LEK-SUPPLEMENT DIETY



im większa ilość leków i suplementów tym większe ryzyko interakcji w tym ciężkich

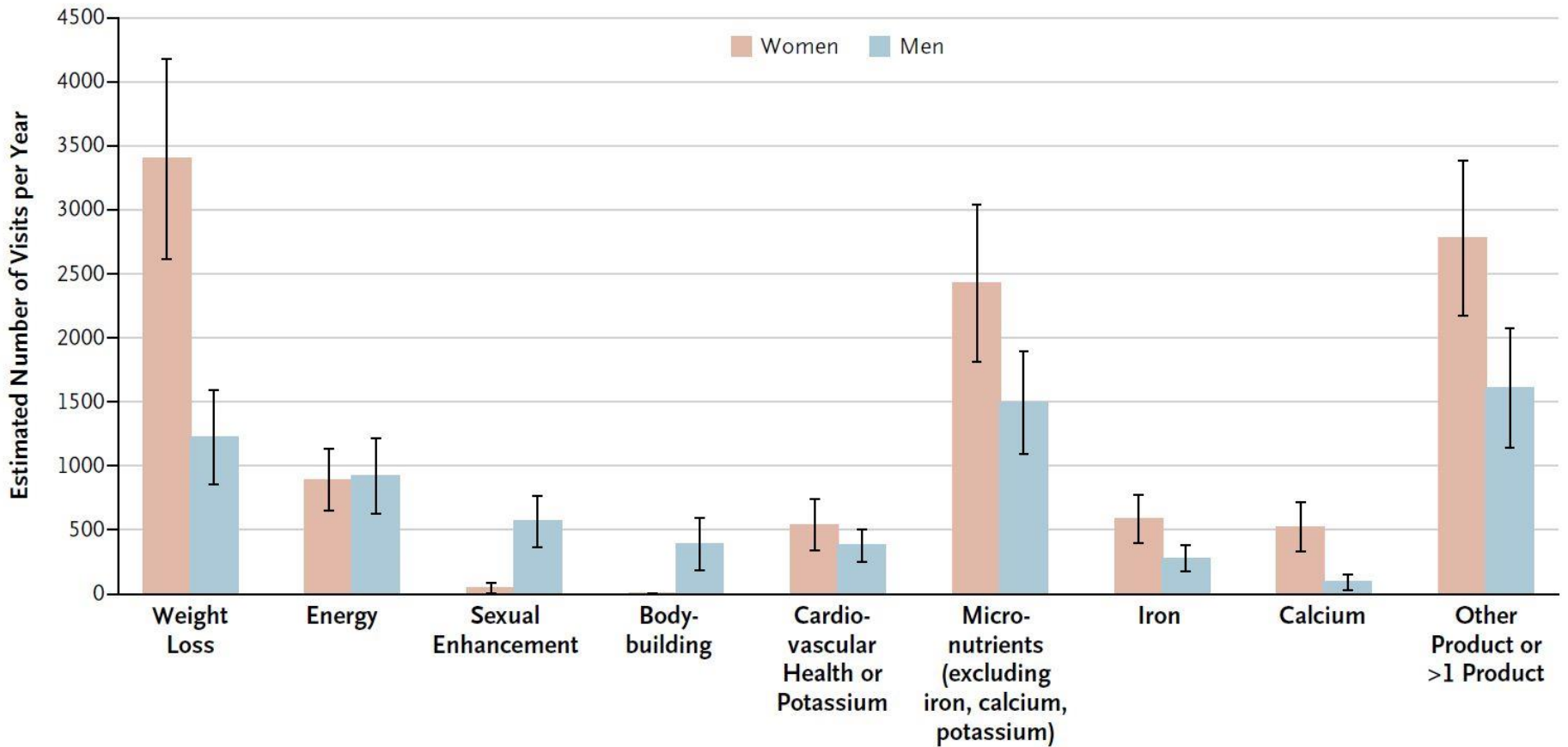


Figure 1. National Estimates of Emergency Department Visits for Adverse Events Associated with Dietary Supplements, According to Sex and Product Category (2004–2013).

Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements

Andrew I. Geller, M.D., Nadine Shehab, Pharm.D., M.P.H.,
 Nina J. Weidle, Pharm.D., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H.,
 Beverly J. Wolpert, Ph.D., Babgaleh B. Timbo, M.D., Dr.P.H.,
 Robert P. Mozersky, D.O., and Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 373:16 NEJM.ORG OCTOBER 15, 2015

The New England Journal of Medicine

Objawy hepatotoksyczności

- **Zmęczenie**
- **Brak apetytu**
- **Nudności**
- **Wymioty**
- **Żółtaczka**
- **Ciemne zabarwienie moczu**
- **Odbarwienie stolca**

Tabela 1. Charakterystyczne objawy w chorobach wątroby i dróg żółciowych [1, 2]

Schorzenie	Objawy
kamica pęcherzyka	typowym objawem jest kolka żółciowa (trwająca kilka godzin), ból w nadbrzuszu i prawym podżebrzu promieniujący do prawej łopatki, nudności, wymioty
ostre zapalenie pęcherzyka	dolegliwości utrzymują się powyżej 6 godzin, towarzyszy im gorączka, dreszcze, wymioty, pogorszenie stanu ogólnego, tkiwość prawego podżebrza, czasem objawy otrzewnowe
kamica przewodowa	napady kolki żółciowej, żółtaczką, nudności i wymioty, blade stolce, ściemnienie moczu
ostre zapalenie dróg żółciowych	zespół objawów (triada Charcot'a): kolka żółciowa, gorączka z dreszczami, żółtaczką; może też dołączyć wstrząs i splątanie (pentada Reynolda)
choroby nowotworowe dróg żółciowych	mogą być przez długi czas bezobjawowe; żółtaczką i świąd skóry, zwykle bez bólu
ostre wirusowe zapalenie wątroby (OWZW)	łatwa męczliwość, uporczywy ból mięśni i stawów ustępujący po wystąpieniu żółtaczką
przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (PWZW) typu B i C	przebiega skąpoobjawowo, często z męczliwością, obniżeniem nastroju, gnienieniami i pobolewaniami w prawym podżebrzu, rzadko niewielką żółtaczką; w zaawansowanych stadiach dominują objawy związane z marskością wątroby
polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)	bezobjawowo, ewentualnie może wystąpić żółtaczką, gorączka i świąd skóry
alkoholowe stłuszczenie wątroby	bezobjawowo lub pobolewania w prawym podżebrzu, palpacyjnie wyczuwalne powiększenie wątroby
alkoholowe zapalenie wątroby	łatwa męczliwość, nudności, wymioty, utrata łaknienia, niekiedy ból w prawym podżebrzu; powiększenie i bolesność wątroby, wodobrzusze, żółtaczką, gorączka, objawy encefalopatii
niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD)	bezobjawowo; niekiedy dyskomfort w prawym podżebrzu; USG wykazuje stłuszczenie wątroby
niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)	przebiega bezobjawowo lub ze zmęczeniem, osłabieniem, dyskomfortem w prawym podżebrzu; badanie palpacyjne jamy brzusznej wykazuje powiększenie wątroby, rzadziej śledziony
marskość wątroby	początkowo przebieg bezobjawowy, później pojawiają się objawy ogólne: osłabienie i łatwa męczliwość, stany podgorączkowe, utrata łaknienia, spadek masy ciała z zanikami mięśni skrzydłowych czaszki i kończyn, delikatne zażółcenie białek; powiększenie obwodu brzucha (wodobrzusze); bolesne kurcze mięśni; objawy ze strony skóry: świąd, żółtaczką, pajęczki naczyniowe (naczyniaki gwiaździste), rumień dłoniowy i podeszwowy, teleangiektazje, nadmierna pigmentacja skóry, białawe przebarwienia paznokci, żółtaka, przykurcz Dupuytrena, poszerzenie naczyń żylnych na brzuchu; punktowe i plamiste wybroczyny skóry; krwawienia z nosa i dziąseł; nadmierne owłosienie ciała u kobiet, utrata owłosienia łonowego u mężczyzn; objawy ze strony układu pokarmowego: wzdęcia, nudności, wymioty, wygładzenie języka, obrzęk ślinianek, dyskomfort w prawym podżebrzu, powiększenie śledziony, powiększenie lub zmniejszenie wątroby, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego
rak wątrobowokomórkowy (HCC)	postępujące wyniszczenie, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, brak apetytu, wodobrzusze, obrzęki kończyn dolnych, żółtaczką, gorączka, krwotoki z górnego odcinka przewodu pokarmowego

Tabela 6. Czynniki predysponujące do polekowego uszkodzenia wątroby [13]

Zależne od leków	Zależne od pacjenta	Środowiskowe
<ul style="list-style-type: none">• dawka pojedyncza jak i dobową, w przypadku niektórych leków dawka kumulacyjna• profil farmakokinetyczny• ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami- wpływ na izoenzymy cytochromu P450• zdolność do wywoływania krzyżowej sensytyzacji	<ul style="list-style-type: none">• wiek• płeć• ciąża• otyłość• stopień odżywienia• profil genetyczny• choroby współistniejące	<ul style="list-style-type: none">• stosowanie politerapii• stosowanie suplementów diety• palenie tytoniu• spożywanie alkoholu



DEMOTYWATORY.PL

Niektóre leki mają uboczne działanie

Wyłącznie!

MECHANIZMY HEPATOTOKSYCZNOŚCI

- - biotransformacja wątrobowa leków
- - brak aktywności mechanizmów cytoprotekcyjnych
 - tworzenie toksycznych metabolitów, elektrofilnych, które wiążą się z kwasami nukleinowymi lub białkami indukując apoptozę
 - metabolizm zależny od cytochromu P450- strefa 3 zrazika wątrobowego- największe ryzyko martwicy
 - peroksydacja lipidów
 - hamowanie funkcji mitochondriów

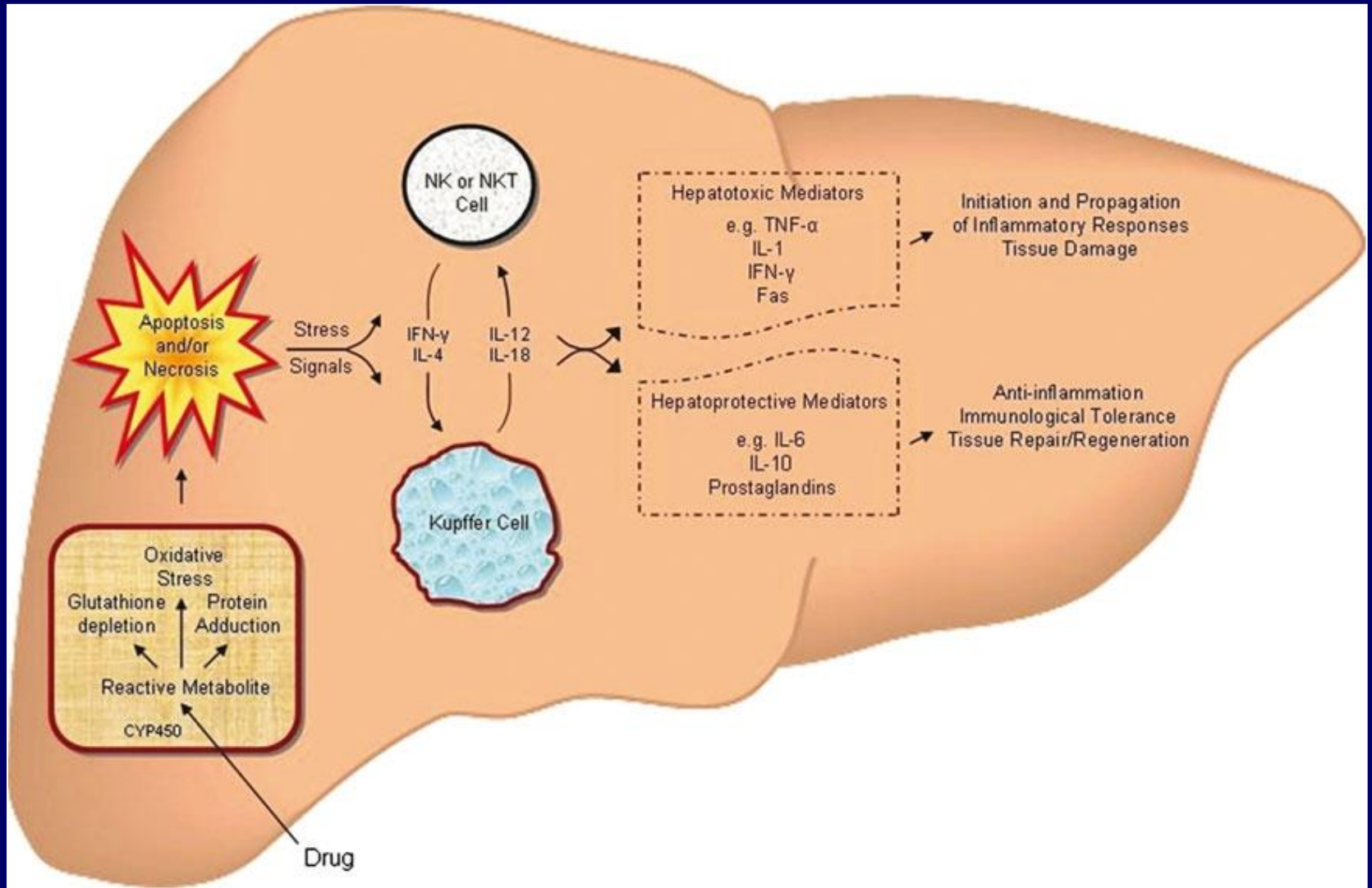


Tabela 5. Potencjalnie hepatotoksyczne leki stosowane w POZ [12, 13]

Leki indukujące zapalenie wątroby oraz martwicę hepatocytów	Leki indukujące cholestazę
allopurinol	inhibitory konwertazy angiotensyny
inhibitory konwertazy angiotensyny	NLPZ – diklofenak
karbamazepina	kwas klawulanowy
kotrimoksazol	kotrimoksazol
leflunomid	karbamazepina
metyldopa	flutamid
nitrofurantoina	nitrofurantoina
NLPZ – diklofenak, fenylobutazon	neuroleptyki pochodne fenotiazyny
paracetamol	ranitydyna
walproinianiny	tiklopidyna
sulfasalazyna	cyklosporyna
trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	tamoksyfen
	warfaryna
	doustne środki antykoncepcyjne

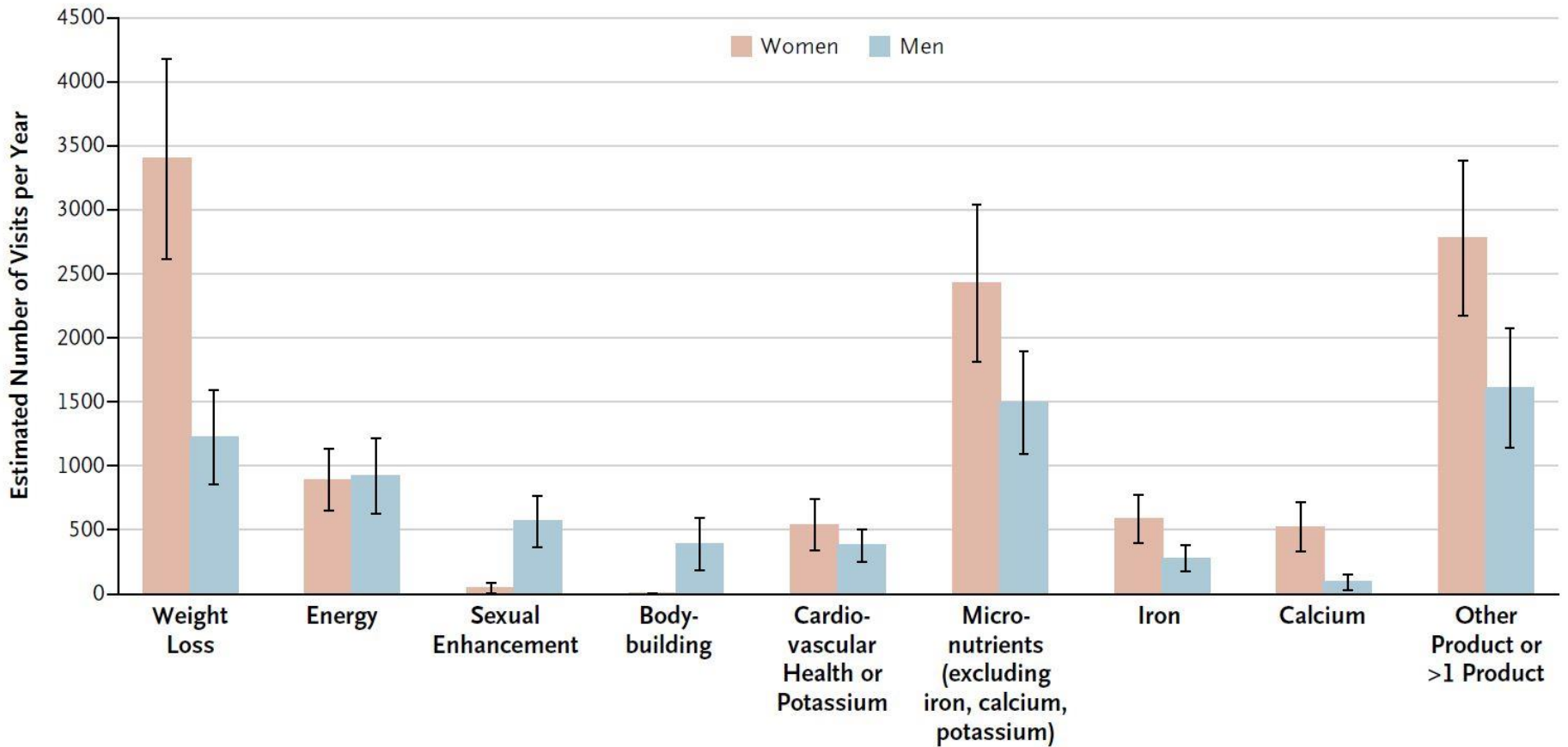


Figure 1. National Estimates of Emergency Department Visits for Adverse Events Associated with Dietary Supplements, According to Sex and Product Category (2004–2013).

Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements

Andrew I. Geller, M.D., Nadine Shehab, Pharm.D., M.P.H.,
 Nina J. Weidle, Pharm.D., Maribeth C. Lovegrove, M.P.H.,
 Beverly J. Wolpert, Ph.D., Babgaleh B. Timbo, M.D., Dr.P.H.,
 Robert P. Mozersky, D.O., and Daniel S. Budnitz, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 373:16 NEJM.ORG OCTOBER 15, 2015

The New England Journal of Medicine

STATYNY A HEPATOTOKSYCZNOŚĆ

- - hamują reduktazę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo koenzymu A- lokalizacja w wątrobie
- - metabolizm wątrobowy- CYP3A4- atorwra, lowa, simwastatyna, CYP2C9- fluwa, rosuwastatyna, prawastatyna – siarkowanie , koniugacja
- - statyny mogą powodować- ostrą niewydolność wątroby (1:114 000 przypadków), zapalenie wątroby i cholestazę, wzrost aktywności aminotransferaz (1-3% leczonych)

STATYNY A WZROST AKTYWNOŚCI AMINOTRANSFERAZ

- - akumulacja reduktazy HMG-CoA
- - zmniejszenie napływu metabolitów cholesterolu do wątroby
- - indukcja reakcji autoimmunologicznej



wspomaga mięśnie
(witamina D)



chroni wątrobę
(ostropesł plamisty)



wspomaga układ nerwowy
(witamina C, tiamina (witamina B1),
witamina B6, witamina B12)



DOSTATIN

Suplement diety

Kompleksowa ochrona przy statynach.

Zawiera koenzym Q10, ostropesł plamisty, imbir lekarski, pokrzywę zwyczajną, witaminy: C, D, tiaminę (B1), B6, B12.

GARDEN
PHARM

GARDEN
PHARM

30
kapsułek

wspomaga mięśnie
(witamina D)

chroni wątrobę
(ostropesł plamisty)

wspomaga układ nerwowy
(witamina C, tiamina (witamina B1), witamina B6, witamina B12)

Q10

OPAKOWANIE NA
30 DNI
STOSOWANIA



stosowanie ostropestu plamistego , a ryzyko interakcji leków – Woron, Medycyna po Dyplomie , 01 2016

- **flawonoglikany zawarte w ostropeście plamistym hamują aktywność metaboliczną izoenzymów cytochromu P450- 2D6, 3A4, 2C9**
- **ryzyko interakcji z ponad 50 powszechnie stosowanymi lekami – należy uwzględnić podejmując decyzję o zastosowaniu preparatu**
- **możliwa eskalacja ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności – atorwa i simwastatyny, flukonazolu**

warto w praktyce pamiętać , że

- *simwastatyna*
- *atorwastatyna*

SAŁ AKTYWNIŁ METABOLIZOWANE PRZEZ CYP3A4 , który może być hamowany przez flawonogliki zawarte w ostropeście , w praktyce już obserwujemy nasilenie hepatotoksyczności w mechanizmie interakcji leków

IDIOSYNKRAZJA

- **Odmienna reakcja na lek spowodowana najprawdopodobniej czynnikami genetycznymi**
- **Nieprzewidywalne czynniki ryzyka**
- **Często związana z występowaniem działań niepożądanych**
- **Występowanie działań niepożądanych jest niezależne od dawki- minimalna dawka powoduje efekt niepożądany o maksymalnym nasileniu**
- **Prowadzi zwykle do apoptozy i martwicy hepatocytów**

TABLE 2: Medical herbs against depression.

Herbs	Dose	Study design	Effects and mechanisms	Reference
<i>Camellia sinensis</i>	5, 10, and 20 mg/kg	Oral administration in mice	Decrease immobility in the tail suspension test and forced swimming test Modulate the HPA axis	[70]
<i>Crocus sativus</i>	30 mg/day	Randomized controlled clinical trials	Improve the Hamilton Rating Scale for Depression	[71–75]
	100 mg/day	Randomized controlled clinical trials	Improve Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory Scores with rare side effects	
<i>Echium amcyemum</i>	375 mg/day	Randomized controlled clinical trials	Improve the Hamilton Rating Scale for Depression at week four of a study, however this result was not maintained at week six	[80]
<i>Hypericum perforatum</i>	3 × 300 mg/day	Long-term follow-up study involving 426 patients	Prevent relapse after recovery from acute depression	[81]
<i>Piper methysticum</i>	16 g containing 250 mg of kavalactones/day	Randomized controlled trials	Improve the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale with no serious adverse effects and no clinical hepatotoxicity	[82]
<i>Rhodiola rosea</i>	1.5–6 g/kg	Oral administration in rats	Increase hippocampus 5-HT level-induced proliferation of neural stem cell, repairing the damaged neuronal cells in hippocampus Revert decreased sucrose intake	[83]
	10–20 mg/kg	Oral administration in rats	Reduce moving behavior Minimize weight gain and dysregulation of their estrous cycle	[84]
	340–680 mg/day	Randomized controlled phase III clinical trial	Improve overall depression, together with insomnia, emotional instability, and somatization, but not self-esteem with no serious side effects	[85]
<i>Lavandula angustifolia</i>	Lavender aromatherapy	Inhalation in rats	Inhibit depression-like behaviors in forced swimming and elevated plus-maze tests Reverse spatial memory deficits	[86]
	Lavender cream	Randomized controlled clinical trials	Reduce stress, anxiety, and depression in pregnant women	[87]
	Lavender aromatherapy	Randomized controlled clinical trials	Reduce depressive symptoms Improve the Edinburgh Postnatal Depression Scale	[88–91]
<i>Nehumbo nucifera</i>	4 g/kg	Oral administration in rats	Reverse the decreased sucrose intake and the decreased 5-HT _{1A} receptor binding in brain	[92]
	2.1 g/kg	Oral administration in rats	Increase struggling time and first latency time in the forced swimming test	[93]
	0–2000 mg/kg for rats 0–4000 mg/kg for beagle dogs	Oral administration in rats or beagle dogs	Improve the start latency, rearing number, grooming time, and decreased visiting counts caused by chronic mild stress in the forced swimming test No toxicity during 28 days of administration in dogs and 13 weeks of administration in rats	[94]

Leki psychotropowe a ryzyko uszkodzenia wątroby

(wg. Sedky et al. Gen Hosp Psych 2012;34:53)

- **SSRI- rzadko uszkodzenie wątroby powoduje citalopram i escitalopram**
- **Wenlafaksyna- może powodować hepatotoksyczność w mechanizmie idiosynkratycznym**
- **Duloksetyna – wywołuje uszkodzenie wątroby w różnych mechanizmach patogenetycznych**
- **TLPD- mogą indukować uszkodzenie wątroby**
- **Amineptyna – wycofana z powodu hepatotoksyczności**
- **Nefazodon – ostrzeżenie „black box”**

Leki psychotropowe a ryzyko uszkodzenia wątroby

(wg. Sedky et al. Gen Hosp Psych 2012;34:53)

- **Selegilina- może indukować hepatotoksyczność**
- **Mementyna- może indukować zapalenie wątroby, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku**
- **Benzodiazepiny- niewielkie ryzyko hepatotoksyczności w mechanizmie idiosynkratycznym**

Chemioterapia nowotworów a hepatotoksyczność

(Choti, Ann Surg Oncol 2009;16)

- **5- fluorouracyl**
- **Irinotekan**
- **Oksaliplatyna**
- **Inne cytostatyki mogą indukować hepatotoksyczność w mechanizmie idiosynkratycznym**

Suplementy zawierające wyciągi roślinne a ryzyko hepatotoksyczności

- **Borago officinalis- ogórecznik- hepatotoksyczność**
- **Bupleurum- Przewierceń z rodziny selerowatych, składnik diety- może działać hepatotoksycznie**
- **Larrea tridentata- działa przeciwnowotworowo i immunomodulująco, ale może być również działać hepatotoksycznie**
- **Angelica polymorpha (Dong Quai)-dzięgiel chiński- stosowany w okresie menopauzy, działa hepatotoksycznie**
- **Cimicifuga racemosa- pluskwica groniasta- stosowana w okresie menopauzy, działa hepatotoksycznie**

Suplementy zawierające wyciągi roślinne a ryzyko hepatotoksyczności

- **Teucrium chamaedrys- Ożanka właściwa- działa hepatotoksycznie**
- **Lycopodium serratum- widłak, zawiera Huperzinę A, alkaloid będący inhibitorem acetylocholinoesterazy- stosowany w zespołach otępiennych**
- **Kava-kava- pieprz metystynowy, działa anksjolitycznie , może powodować hepatotoksyczność**
- **Mentha pulegium- mięta polej, może działać hepatotoksycznie**

Suplementy zawierające wyciągi roślinne a ryzyko hepatotoksyczności

- **Sassafras albidum- Sasafras lekarski- może działać hepatotoksycznie**
- **Scutellaria lateriflora- tarczycza bocznotkwiatowa- zawiera bajkaleinę wskazaną w pomocniczym leczeniu WZW typu B , jednak równocześnie może powodować hepatotoksyczność**
- **Catha edulis- czuwaliczka jadalna- składnik niektórych suplementów i dopalaczy, zawiera katynony mogące indukować hepatotoksyczność**
- **Morinda citrifolia- Noni, powoduje hepatotoksyczność**



uwaga kantarydyna- pryszczel lekarski,
może jako powikłanie spowodować

- zapalenie dróg moczowych
- zapalenie nerek
- krwawienia z przewodu pokarmowego
- hepatotoksyczność
- priapizm

Które suplementy mogą wywoływać hepatotoksyczność- Int J Med Sci 2016, 17(4), 537

- **Garcinia cambogia-** (owoc tamandardynowca)- składnik suplementów diety na odchudzanie
- **produkty Herbalife**
- **Camelia sinensis-** zielona herbata

Przykłady działań niepożądanych

- | | | |
|-------------------------------|---|---|
| 1. Żeńszeń |  | 1. ~ 674 (ból głowy, żołądka, pieczenie) |
| 2. Zielona herbata |  | 2. ~ 162 (ból, uszkodzenia wątroby) |
| 3. Pluskwica groniasta | | 3. ~850 (zapalenie wątroby, niewydolność organów) |
| 4. Dziurawiec | | 4. ~34 (reakcje skórne, lęk zmęczenie) |

warto także zwrócić uwagę na

- ***Podbiał pospolity (Tussilago farfara)***- może nasilać hepatotoksyczność innych jednocześnie stosowanych leków.
- ***Mniszek lekarski (Taraxacum officinale)*** – może zmniejszać skuteczność leków przeciwwydzielniczych- inhibitorów pompy protonowej oraz H2 antagonistów.
- ***Sok z owoców żurawiny*** – jest on inhibitorem aż 2 izoenzymów cytochromu P450 – CYP2C9 oraz CYP3A4. Soku z żurawiny nie powinny pić osoby zażywające leki metabolizowane przez CYP3A4, a w szczególności - azolowe leki przeciwgrzybicze np. flukonazol, statyny (atorwastatyna, simwastatyna), benzodiazepiny (z wyjątkiem oksazepamu i lorazepamu). Nie należy także stosować soku z żurawiny u pacjentów leczonych warfaryną i acenokumarolem

warto pamiętać, że suplementy diety

- nie mogą być wykorzystywane w terapii
- nie stanowią alternatywy dla produktów leczniczych
- w wielu przypadkach nieznany profil działań niepożądanych, brak danych na temat interakcji, brak określonego profilu PK/PD
- nie prowadzi się monitorowania działań niepożądanych



“ pamiętajmy o interakcjach i nie lekceważmy ich ”

DZIEKUJĘ ZA UWAGĘ

farmakologiawpraktyce@woron.eu