

Stosowanie leków roślinnych w praktyce pediatrycznej

Herbal medicinal products in paediatric practice

Dział Informacji Naukowej Europlant Phytopharm sp. z o.o., Rada Naukowa Sekcji Fitoterapii Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ul. Kłęka 1, 63-040 Nowe Miasto nad Wartą

Streszczenie

Roślinne produkty lecznicze mają długą tradycję w Polsce jako leki. Ocenia się, że leki roślinne stanowią 30% rynku leków OTC. Dużą część leków roślinnych stanowią te stosowane u dzieci. Celem niniejszego artykułu było przybliżenie nowych regulacji prawnych, które w znaczący sposób poprawiają jakość, bezpieczeństwo i skuteczność roślinnych produktów leczniczych, wpływu tych regulacji na sytuację produktów roślinnych na polskim rynku farmaceutycznym, a także informacji dotyczących stosowania roślinnych produktów leczniczych u dzieci, które mogą przyczynić się do poprawy terapii.

Słowa kluczowe: monografie wspólnotowe, roślinne produkty lecznicze, Europejska Agencja ds. Leków, liść bluszczu pospolitego, choroby górnych dróg oddechowych

Summary

Herbal medicinal products have a long tradition as medicinal products in Poland. The Polish market for herbal medicinal products is estimated to have a 30% of OTC market. A large proportion of the herbal medicinal products are prescribed to children. The aim of this article was to give an overview of the new regulations that significantly improve quality, safety and efficacy of herbal medicinal products and impact on the status of herbal medicinal products on the pharmaceutical market as well as information about the use of medicinal products in children, which can contribute to better treatment.

Key words: community herbal monographs, herbal medicinal products, EMEA, ESCOP, hederæ helix folium, upper respiratory tract infection

WSTĘP

Rynek leków roślinnych w Polsce stanowi obecnie 30% rynku leków OTC, a wartość obrotu lekami roślinnymi sięga rocznie około 1 mld złotych. Pod względem wielkości sprzedaży Polska jest trzecim rynkiem w Europie, po Niemczech i Francji. Mimo to w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej, takimi jak Austria, Francja czy Niemcy, a także Szwajcarią udział leków roślinnych w terapii zalecanej przez lekarza jest wyraźnie mniejszy. Przyczyn takiej sytuacji należy upatrywać między innymi w systemie kształcenia lekarzy, który w odróżnieniu od systemu kształcenia farmaceutów nie obejmuje edukacji z zakresu farmakologii leku roślinnego i fitoterapii. Większość leków roślinnych jest stosowana przez pacjentów bez konsultacji z lekarzem, jako element samoleczenia. W tym świetle szczególnie problem stanowi zastosowanie leków roślinnych u dzieci.

MIEJSCE LEKU ROŚLINNEGO WE WSPÓŁCZESNEJ MEDYCYNIE

Racjonalna fitoterapia jako element współczesnej medycyny stanowi przeciwwagę dla medycyny ludowej i tradycyjnego ziołolecznictwa, choć obydwie dziedziny mają swój początek w tradycyjnym stosowaniu surowców roślinnych. Do XIX wieku większość leków roślinnych stanowiły rośliny w postaci wysuszonych i rozdrobnionych części roślin. Wtedy zioła nie miały charakteru surowców leczniczych w dzisiejszym rozumieniu – części roślin dobierano i decydowano o ich zastosowaniu leczniczym metodą prób i błędów.

Dynamiczny rozwój przemysłu chemicznego na przełomie XIX i XX wieku spowodował odwrót od ziołolecznictwa i naturalnych metod leczenia. Jednak rozwój chemicznych metod badawczych pozwolił na rozpoczęcie badań nad roślinnymi surowcami leczniczymi. Wyodrębnienie roślinnych związków chemicznych

odpowiedzialnych za ich działanie dało impuls do rozwoju przemysłu farmaceutycznego opartego na lekach syntetycznych, jednocześnie postępował rozwój badań nad lekiem roślinnym. Poszukiwania aktywnych biologicznie związków chemicznych występujących w roślinach zaowocowały wyizolowaniem wielu istotnych substancji, które są stosowane w leczeniu do dziś, między innymi morfina, chininy, atropina czy rezerpina. Niektóre z tych związków zapoczątkowały skuteczną terapię chorób.

Współczesna fitoterapia ma swoje podstawy w wielu dziedzinach nauki, między innymi w ziołolecznictwie, etnobotanice, fitochemii, farmakologii, biochemii i farmakokinetyce klinicznej.

W polskim prawie farmaceutycznym lek roślinny został po raz pierwszy zdefiniowany dopiero w 2001 roku⁽¹⁾. Wszystkie zmiany, które obecnie dotyczą dokumentacji produktów leczniczych, w tym także dokumentacji roślinnych produktów leczniczych, są wynikiem unifikacji prawa w ramach wspólnoty europejskiej. Na postęp, jaki dokonuje się w dziedzinie leku roślinnego, duży wpływ w ostatnich latach mają zmiany regulacji prawnych i ujednoczenie ustawodawstwa przeprowadzane w ramach wspólnoty europejskiej.

Zgodnie z ustawodawstwem europejskim roślinne produkty lecznicze mogą być kwalifikowane do kategorii roślinnego tradycyjnego produktu leczniczego (*traditional herbal medicinal product*) lub do kategorii produktu zawierającego substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (*well established used*)^(2,3).

TRADYCYJNE PRODUKTY LECZNICZE ROŚLINNE I PRODUKTY O UGRUNTOWANYM ZASTOSOWANIU

Do grupy **tradycyjnych produktów leczniczych roślinnych** zalicza się produkty, które spełniają następujące kryteria:

- mają wskazania właściwe wyłącznie dla tradycyjnego produktu leczniczego z uwagi na ich skład i przeznaczenie i mogą być stosowane bez nadzoru lekarza w celach leczniczych, diagnostycznych lub monitorowania terapii oraz spełniają kryteria produktu leczniczego wydawanego bez przepisu lekarza;
- są przeznaczone do stosowania wyłącznie w określonej mocy i sposobie dawkowania;
- są przeznaczone do stosowania wyłącznie doustnie, zewnętrznego lub do inhalacji;
- pozostawały w tradycyjnym stosowaniu w okresie co najmniej 30 lat poprzedzających datę złożenia wniosku (o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu), w tym co najmniej 15 lat w państwie członkowskim UE lub w EFTA;
- posiadają wystarczające dane dotyczące ich tradycyjnego zastosowania, w szczególności bezpieczeństwa stosowania, a ich wystarczające działanie far-

makologiczne i skuteczność są stwierdzone na podstawie długotrwałego stosowania i doświadczenia w leczeniu.

Do grupy **produktów leczniczych roślinnych o ugruntowanym zastosowaniu medycznym** zalicza się produkty lecznicze spełniające następujące kryteria:

- czas niezbędny do uznania substancji czynnej za substancję o ugruntowanym zastosowaniu medycznym nie może być krótszy niż 10 lat od pierwszego systematycznego i udokumentowanego zastosowania tej substancji w produkcie leczniczym w Rzeczypospolitej Polskiej lub w państwach członkowskich Unii Europejskiej;
- dokumentacja produktu leczniczego uwzględnia wszystkie aspekty oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, a także zawiera lub powołuje się na literaturę fachową, uwzględniającą badania przed i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego oraz dotyczące doświadczeń zebranych z badań epidemiologicznych;
- podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia uzasadnienia podstaw zaakceptowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego pomimo braku niektórych badań farmakologiczno-toksykologicznych i klinicznych.

W ocenie produktu leczniczego roślinnego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym brane są również pod uwagę stopień naukowego zainteresowania zastosowaniem substancji czynnej, znajdujący odzwierciedlenie w publikacjach naukowych, oraz zgodność w ocenie naukowej.

Zgodnie z dyrektywą 2004/24/WE⁽³⁾ została wprowadzona we wspólnocie europejskiej rejestracja tradycyjnego stosowania. Na mocy tej dyrektywy powstał w Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) Komitet ds. Roślinnych Produktów Leczniczych (HMPC), w którego kompetencjach leży między innymi rejestracja tradycyjnego stosowania oraz opracowywanie monografii wspólnotowych dotyczących surowców roślinnych (*community monographs*)⁽⁴⁾. Monografie te odgrywają istotną rolę w procesie oceny naukowej dokumentacji roślinnych produktów leczniczych. Mają również uporządkować sytuację produktów leczniczych tradycyjnych i produktów z tak zwanego pogranicza, które z uwagi na prostsze procedury wprowadzania do obrotu w wielu krajach europejskich, w tym również w Polsce, zyskały status suplementu diety i które poprzez sposób prezentacji wielokrotnie „naśladują leki”.

Kluczowymi elementami współczesnej wiedzy na temat roślinnych surowców leczniczych (w statusie lek) są znany skład chemiczny, co pozwala na precyzyjne dawkowanie, określony mechanizm działania oraz bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzone w badaniach klinicznych (surowce posiadające monografie EMA i ESCOP).

PRAKTYCZNE ASPEKTY STOSOWANIA LEKÓW ROŚLINNYCH W PEDIATRII

Lek roślinny w polskiej praktyce pediatrycznej ciągle nie znajduje należytego miejsca. Z jednej strony brak podstaw fitoterapii jest przyczyną unikania terapii lekiem roślinnym, a w najgorszym wypadku podważania jego skuteczności. Z drugiej strony leki roślinne stosowane są bez należytej staranności, z pominięciem możliwych interakcji z lekami syntetycznymi. Często pojęciu „naturalny” błędnie przypisuje się znaczenie „bezwzględnie bezpieczny”. Najbardziej niewłaściwe jednak w świetle aspektów prawnych jest przypisywanie właściwości leczniczych produktom spożywczym zawierającym zioła. Brak efektu leczniczego takich produktów obniża pozycję właściwych produktów leczniczych.

Zalecając lek roślinny, zarówno lekarz, jak i farmaceuta powinni kierować się wytycznymi zawartymi we wspomnianych monografiach ESCOP, wspólnotowych monografiach EMEA oraz w charakterystykach produktów leczniczych.

Funkcjonujący w środowisku medycznym dysonans naukowy między alternatywną medycyną a medycyną akademicką ma ogromny wpływ na postrzeganie leku roślinnego.

Pozycja leku roślinnego w Polsce i w pozostałych krajach wspólnoty, szczególnie Niemczech czy Francji, jest diametralnie różna. Doskonale obrazuje to zakres stosowania leków roślinnych w odniesieniu do poszczególnych grup terapeutycznych. W Niemczech leki roślinne w pediatrii w dominującej części stosowane są w chorobach zapalnych układu oddechowego, takich jak zapalenie oskrzeli, zatok, a nawet astma. W większości są ordynowane przez lekarza pediatrę. W Polsce lek roślinny dominuje w segmencie chorób przewodu pokarmowego, dyspepsjach pokarmowych czy zaparciach, gdzie w zasadzie leki te są stosowane z zalecenia farmaceuty, nie lekarza. W Polsce leki roślinne stosowane w chorobach układu oddechowego w większości opierają się na tradycyjnych surowcach leczniczych. Występują one w grupie leków o działaniu osłaniającym – porost islandzki (pastylki do ssania), liść babki lancetowatej, liść podbiału, korzeń prawoślazu (występujące w postaci syropów) – i stosowanych w stanach zapalnych górnych dróg oddechowych, takich jak podrażnienia błon śluzowych gardła czy stan zapalny krtani^(5,6).

W chorobach układu oddechowego z trudnością w odkrztuszaniu zaleca się roślinne preparaty wykrztuśne, sekretolityczne i przeciwzapalne, takie jak wyciągi z zieleń tyminianu, korzenia pierwiosnka czy liścia bluszczu pospolitego. Szczególnie interesujący w tej grupie jest standaryzowany wyciąg z liści bluszczu, którego działanie sekretolityczne, mukolityczne i bronchospazmolityczne zostało udokumentowane szeregiem badań klinicznych również w porównaniu z substancjami syntetycznymi, takimi jak ambroksol czy acetylocysteina⁽⁷⁻⁹⁾.

Standaryzowany wyciąg (5-7,5:1) w statusie lek może być stosowany u dzieci już od 1. roku życia⁽¹⁰⁾.

W tej grupie terapeutycznej surowców roślinnych na polskim rynku nie funkcjonuje doustnie stosowany olejek eukaliptusowy, standaryzowany na 1,8-cyneol (w Polsce jedynie w postaci inhalacji), który szeroko stosowany jest w postaci kapsulek dojelitowych w leczeniu kataru, kaszlu z trudnością w odkrztuszaniu oraz w zapaleniu zatok w niemieckiej medycynie u osób powyżej 12. roku życia. Olejek eukaliptusowy po podaniu doustnym wykazuje działanie wydzielniczo-czynnościowe i podobne do surfaktantu, sekretolityczne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i antyobturacyjne^(11,12).

Leki roślinne znajdują również uznanie jako środki pomocnicze w leczeniu i profilaktyce chorób dróg moczowych. Wykazują działanie dezynfekujące, przeciwzapalne i akwaryczne (zwiększające klirens wody, jednocześnie oszczędzające potas). Najczęściej odpowiednie surowce zaleca się w postaci mieszanek do zaparzania bądź złożonych leków gotowych. W tej grupie terapeutycznej znajdują się następujące udokumentowane badaniami roślinne surowce lecznicze: owoc żurawiny, liść mącznicy, bruszniczy, liść brzozy, ziele nawłoci czy naowocnia fasoli⁽¹²⁾.

Warto również zwrócić uwagę na stosowanie leków roślinnych w zaburzeniach psychosomatycznych u dzieci. Ze względu na ograniczenia stosowania w pediatrii leków syntetycznych alternatywą staje się fitoterapia. Leki roślinne mogą być przyjmowane w stanach niepokoju, stanach lękowych, trudnościach w zasypianiu na tle nerwowym. Zastosowanie w pediatrii mają przetwory z kozłka lekarskiego (wolne od walepotriatów), nalewka z kozłka, preparaty z wyciągiem z szyszek chmielu, liści melisy lekarskiej, kwiatu lawendy czy zieleń męczennicy⁽¹³⁾. Wszystkie wymienione surowce są udokumentowane naukowo w odpowiednich monografiach wspólnotowych⁽⁴⁾. W leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci można stosować również dziurawiec. Liczne badania kliniczne prowadzone u pacjentów z łagodną i umiarkowaną depresją wykazały działanie porównywalne standaryzowanego wyciągu z dziurawca do działania imipraminy czy amitriptyliny⁽¹⁴⁾. Wyciąg z dziurawca może być stosowany u dzieci i młodzieży z jednoznacznie stwierdzoną łagodną depresją⁽¹³⁾.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na aspekt pozarejestrowanego stosowania leków, w tym leków roślinnych u dzieci. Ponad połowa leków dopuszczonych obecnie do obrotu w Europie nie była poddana badaniom klinicznym skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pediatrycznej⁽¹⁵⁾. Pomimo szerokiego stosowania leków roślinnych w chorobach układu nerwowego brakuje badań klinicznych dotyczących dawek tych leków u dzieci. Wysokie wymagania wytycznych unijnych i narodowego prawa farmaceutycznego dla leków roślinnych dotyczą również adnotacji w ulotkach informacyjnych o dawkach dla dzieci. Z przyczyn oczywistych często w przypadku

leków roślinnych uspokajających widnieje tam informacja: „Nie należy stosować u dzieci poniżej 12. roku życia”⁽¹³⁾. Biorąc jednak pod uwagę problem działań ubocznych czy przedawkowania leków syntetycznych, formalne ograniczenia w zastosowaniu leków roślinnych budzą zastrzeżenia. Wydaje się, że zastosowanie tych leków w pediatrii powinno opierać się na analizie korzyści i ryzyka i wynikach badań naukowych, które zostały opublikowane również dla leków roślinnych^(4,13).

Fitoterapia daje szerokie możliwości terapeutyczne w pediatrii, ale jej stosowanie powinno opierać się na produktach o statusie rejestracyjnym leku oraz danych płynących z wiarygodnych badań naukowych. Należy uwzględnić fakt, że pacjenci często nie rozmawiają z lekarzem o zażywaniu przez nich leku roślinnym, co należy wziąć pod uwagę w codziennej praktyce, szczególnie ze względu na możliwe interakcje zachodzące pomiędzy lekami syntetycznymi i lekami roślinnymi. Wiedza o leku roślinnym może mieć również istotny wpływ na bezpieczeństwo terapii, zwłaszcza chorób przewlekłych, wymagających długotrwałej farmakoterapii, ponieważ zastosowanie leków roślinnych daje możliwości eliminacji/ograniczenia skutków ubocznych leków syntetycznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126, poz. 1381.
2. Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Adres: www.ec.europa.eu.
3. Dyrektywa 2004/24/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę

2001/83/WE w sprawie wspólnego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi, w odniesieniu do tradycyjnych ziołowych produktów leczniczych. Adres: www.ec.europa.eu.

4. Komitet ds. Roślinnych Produktów Leczniczych. Adres: <http://www.emea.europa.eu/htmls/general/contacts/HMPC/HMPC.html>.
5. Wiess R.F., Fintelmann V.: Herbal Medicine. Thieme, Stuttgart – New York 2000.
6. Schulz V., Hänsel R., Blumenthal M., Tyler V.E.: Rational Phytotherapy: A Reference Guide for Physicians and Pharmacists. Springer, Berlin – Heidelberg – New York 2004.
7. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M., Kastner H.G.: Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. Z. Allg. Med. 1993; 69: 61-66.
8. Bolbot Y., Prokhorov E., Mokia S., Yurtseva A.: Comparing the efficacy and safety of high-concentrate (5-7.5:1) ivy leaves extract and Acetylcysteine for treatment of children with acute bronchitis. Drugs of Ukraine. 2004.
9. Runkel F., Prenner L., Häberlein H.: In-vitro-Studien. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. Pharm. Ztg 2005; 4: 27-32.
10. Kraft K.: Verträglichkeit von Efeublättertrockenextrakt im Kindesalter. Zeitschrift für Phytotherapie 2004; 25: 179-181.
11. Zänker K.S., Tölle W., Blümel G., Probst J.: Evaluation of surfactant-like effects of commonly used remedies for colds. Respiration 1980; 39: 150-157.
12. Pattnaik S., Subramanyam V.R., Bapaji M., Kole C.R.: Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils. Microbios 1997; 89: 39-46.
13. Schilcher H., Dorsch W.: Ziołolecznictwo w pediatrii. Podręcznik dla lekarzy i farmaceutów. MedPharm Polska, Wrocław 2010.
14. Draft Assessment Report *Hypericum perforatum* L., Herba. Adres: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/01/WC500059114.pdf.
15. Grzesiowski P.: Prawne i kliniczne aspekty pozarejestrowanego stosowania leków u dzieci. Standardy Medyczne 2009; 6.

Dalszy ciąg piśmiennictwa do pracy Joanny Samotyjek i wsp. pt.: „Nowoczesne, małoinwazyjne metody leczenia kamicy moczowej u dzieci” ze str. 319.

27. Ritchey M., Patterson D.E., Kelalis P.P., Segura J.W.: A case of pediatric ureteroscopic lasertripsy. J. Urol. 1988; 139: 1272-1274.
28. Basiri A., Zare S., Shakhssalim N. i wsp.: Ureteral calculi in children: what is best as a minimally invasive modality? Urol. J. 2008; 5: 67-73.
29. Jung A. (red.): Profilaktyka i leczenie kamicy układu moczowego u dzieci. Wyd. Agama s.c., Warszawa 1995.
30. Muslumanoglu A.Y., Tefekli A.H., Altunrende F. i wsp.: Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for

ureteric stones in children. Int. Urol. Nephrol. 2006; 38: 225-229.

31. Schuster T.G., Russell K.Y., Bloom D.A. i wsp.: Ureteroscopy for the treatment of urolithiasis in children. J. Urol. 2002; 167: 1813.
32. Thomas J.C., DeMarco R.T., Donohoe J.M. i wsp.: Pediatric ureteroscopic stone management. J. Urol. 2005; 174: 1072-1074.
33. Lesani O.A., Palmer J.S.: Retrograde proximal rigid ureteroscopy and pyeloscopy in prepubertal children: safe and effective. J. Urol. 2006; 176: 1570-1573.
34. Smaldone M.C., Cannon G.M. Jr, Wu H.Y. i wsp.: Is ureteroscopy first line treatment for pediatric stone disease? J. Urol. 2007; 178: 2128-2131.