

Nežádoucí a toxické projevy předávkování běžnými rostlinnými drogami – II.

Jan Martin¹, Denisa Martinová²

¹Katedra farmakognozie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

²Lékárna WPK, OC Atrium, Hradec Králové

Tento článek navazuje na předchozí díl z čísla 5 (Prakt. lékáren. 2014; 10(5): 190–192) a zabývá se zhodnocením rizik užívání běžných léčivých rostlin. Pacienti si mnohdy tato rizika neuvědomují a domnívají se, že účinek rostlinných drog znásobí zvýšením dávky. U některých rostlinných drog je tak možné dosáhnout i toxických hladin obsahových látek.

Tento druhý díl článku zahrnuje toxické projevy ginkga, senny, tea tree a ženšenu.

Klíčová slova: ginkgo, ženšen, senna, tea tree, předávkování, toxicita.

Adverse and toxic effects of standard herbal drug overdose – II.

This article builds on the previous part of the number 5 (volume 10, 2014) and deals with the evaluation of the risks of common medicinal plants. Patients often do not realize the risks and believe that the effect of herbal drugs multiply by increasing the dosage. There can be achieved a toxic level of some constituent of medicinal plant by this way.

The second part of the text includes toxic effects of plants used as medicines: ginkgo, tea tree, senna and ginseng.

Key words: ginkgo, ginseng, senna, tea tree, overdose, toxicity.

Tea tree (kajeput střídavolistý, myrtovitě; *Melaleuca alternifolia*, *Myrtaceae*)

Silice z této rostliny, která pochází z Austrálie, je známá pod názvem tea tree oil (případně tea tree olej) a získává se z listů kajeputu střídavolistého. Je široce používána jako antiseptický a protizánětlivý prostředek. Užívá se topicky na různé typy mykóz a kandidóz (zejména těch kožních a nehtových), slouží při léčbě lupů, akné a svrabu. Je účinná i proti zlatému stafylokoku rezistentnímu na antibiotika a pravděpodobně i proti některým virům, např. *Herpes simplex*. Populární je i inhalace při nespecifických zánětech horních cest dýchacích (1, 2).

Dávkování

V mastech, krémech a gelech je obvyklá koncentrace do 10% tea tree oleje. V prodeji je i koncentrovaná 100% silice, která se používá pár

kapek k potírání na postižené místo, případně několik kapek silice do sklenice vody ke kloktání dutiny ústní či k inhalaci (18).

Rizika předávkování

Při topické aplikaci se nejčastěji užívají 5% až 10% koncentrace, které, až na málo četné alergie, nezpůsobují žádné závažné vedlejší účinky. Stejně bezpečné je i potírání 100% silicí. Je to dáno tím, že jen velmi málo složek prochází do hlubších vrstev kůže a do krevního oběhu (jen asi 2 až 4%), většina silice se z povrchu kůže odpaří (2).

Při požití nebo inhalaci 100% silice již může dojít k toxickým projevům. Otrava se projevuje letargií a zhoršenou koordinací pohybů. Při těžší otravě dochází až ke ztrátě vědomí. U dospělých jsou otravy vzácné. Z několika málo případů vyplývá, že dávka silice, která vyvolá silnou otravu, se pohybuje okolo 0,5 ml/kg. K občasným otravám dochází zejména u dětí, kde díky nízké tě-

lesné hmotnosti požití několika málo mililitrů již může způsobit zmíněné neurologické problémy. Naštěstí příznaky otravy jsou snadno zvládnutelné, v méně závažných případech rychle samy odeznívají a nemají žádné následky (3).

Nežádoucí účinky při topickém užívání nejsou příliš známy. V ojedinělých experimentech se tea tree oil ukázal jako bezpečný, nezpůsobující podráždění kůže ani při dlouhodobém používání běžných koncentrací. Je však nutno brát v úvahu možnou alergickou reakci (4).

Tea tree oil se hojně využívá i ve veterinární medicíně, zejména proti blechám a vším. U domácích zvířectva, zejména u koček, dochází často k projevům intoxikace, v některých případech pravděpodobně v důsledku slizání tea tree oleje ze srsti, ale experimentálně došlo k otravě i transdermálním způsobem (5).

Stejně jako u mnoha jiných silic je tea tree oil náchylný k oxidaci a pryskyřičnatění, což se



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jan Martin Ph.D., jan.martin@faf.cuni.cz
Katedra farmakognozie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2016; 12(1): 30–32
Článek přijat redakcí: 23. 10. 2015
Článek přijat k publikaci: 16. 12. 2015

projevuje ztmavnutím původně téměř bezbarvé, jen lehce nažloutlé silice. Oxidované složky silice zvyšují toxicitu a výskyt vedlejších účinků. Tyto silice by neměly být používány (2).

Ginkgo (jinan dvoulaločný, jinanovité; *Ginkgo biloba*, *Ginkgoaceae*)

Extrakty z listů tohoto stromu sloužily od nepaměti k léčebným účelům. V lékárnách se pacient může setkat zejména s přípravky, které mají vazomodulační, antioxidační a neuroprotektivní efekt. Používají se na prokrvení periferních částí těla a mozku, a to zejména při mozkové cévní nedostatečnosti a při mírnění následků po cévních mozkových příhodách a traumatech. Traduje se zlepšení paměti a soustředění, pozitivní vliv na sluchové potíže (zhoršení sluchu a tinnitus). V posledních letech se výzkum zaměřil na použití extraktů a jednotlivých izolovaných látek při Alzheimerově chorobě, nicméně výsledky zatím nedaly jednoznačnou odpověď z hlediska účinnosti. Zdá se, že ginkgo mírně zlepšuje stav pacientů, ale samu chorobu neléčí, ani nezlepšuje prognózu (6, 8).

Na účinku se podílí široké spektrum obsahových látek. Kromě flavonoidů jsou obsaženy zejména terpenické látky – ginkgolidy a bilobalidy.

Dávkování

Samotná droga (sušený list) se používá zřídka. Doporučená jednotlivá dávka je 0,8 g. Doporučená denní dávka suchého extraktu se pohybuje mezi 120 až 240 mg (dle údajů pro nejpoužívanější extrakt EGb761 (extrakt 50:1), přičemž dávka 240 mg je v některých indikacích účinnější (7, 8).

Rizika předávkování

Ginkgo je při správném dávkování považováno za bezpečné. U citlivých osob může způsobit pouze drobné potíže, jako například žaludeční nevolnost, zácpu, závrať či bolest hlavy. Vzhledem ke schopnosti extraktu snižovat srážlivost krve (ginkgolidy jsou antagonisté agregace trombocytů) se uvádí nevhodnost současného užívání s přípravky na ředění krve (kyselina acetylsalicylová, warfarin) a nedoporučuje se užívat před plánovanými operačními zákroky (nebezpečí zvýšeného pooperačního krvácení). Tato tvrzení jsou ovšem v poslední době některými autory zpochybňována a schopnost ginkgo ovlivnit srážlivost krve je hodnocena jako slabá (9).

Tab. 1. Příklady volně prodejných doplňků stravy a kosmetiky s *Tea tree*

Obchodní název	Výrobce
Altermed Australian Tea Tree Oil 100% 10 ml	Altermed
Herb Extract Tea tree oil mast 150 ml	Vivaco S.r.o.
Nosní olej s tea tree 10 ml Dr. Popov	Dr. Popov
Refit Ice masážní gel s tea tree oil 230 ml	Edwin Ozimek
Skin wash Tea tree oil Myc gel i pro intim. hyg. 250 ml	Australian Bodycare
Tea Tree Oil 100% čistý 10 ml	Dr. Muller
Tea Tree oil antisept. krém na ruce 100 ml	Dr. Müller

Tab. 2. Příklady volně prodejných doplňků stravy s *Ginkgo biloba*

Obchodní název	Výrobce
Arkokapsle Ginkgo cps. 45	Arkopharma Laboratories
AROMATICA Ginkgo Biloba bylinné kapky 50 ml, 100 ml	Aromatica Cz
Cemio Ginkgo 40 mg cps. 60 + 30	Cemio
Gingio por. tbl. flm. 100×40 mg	Sandoz ČR
GS Ginkgo Forte tbl. 40 + 15 a 70 + 30	Green Swan
Ocutein Ginkgo 45 mg + Lutein 15 mg Da Vinci tob. 30	Simply You
Tebokan 40 mg por. tbl. flm. 150	Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.
Tanakan 40 mg por. tbl. flm. 90	Ipsen Pharma S. A. S.
Walmark Ginkgo biloba PLUS 40 mg tbl. 30 a tbl. 100	Walmark
Grešík kapky Ginkgo 50 ml	Valdemar Grešík – Natura
Čaj Fantastic Tea Jahoda + Ginkgo n. s. 20×2,5 g	Biogena

Tab. 3. Příklady volně prodejných léčivých přípravků se sennou

Obchodní název	Výrobce
LEROS Senna list por. spc. 1×40 g sypaný	Leros
LEROS Senna lusky spc. 1×50 g sypaný	Leros

Dříve udávaná karcinogenita a teratogenita extraktů z ginkgo v experimentech na myších a potkanech nebyla prokázána. K těmto chybným výsledkům se došlo špatnou statistickou interpretací výsledků, případně použitím nestandardních extraktů (10, 11).

Vnitřní užívání čerstvých semen této rostliny je nebezpečné. Rostlina může způsobovat otravy, které se projevují ztíženým dýcháním, zpomalením srdeční činnosti a křečemi, v těžších případech až bezvědomím a smrtí.

Semena jinanu rovněž mohou způsobovat kontaktní dermatitické alergické reakce.

Senna (kasie úzkolistá, k. ostrolistá, sapanovité; *Cassia angustifolia*, *C. acutifolia*, *Caesalpinaceae*)

Jedná se o keře původem z Afriky a arabských zemí, jejichž listy a plody (lusky) se používají jako projímadla. Laxativní efekt je dán přítomností anthracenových derivátů – sennosidů. Tyto látky dráždí epitel tlustého střeva a zvyšují jeho motilitu, zároveň inhibují Na⁺/K⁺ ATPázu, čímž zvyšují koncentraci solí a množství vody uvnitř střeva (12).

Sennové plody a listy jsou velmi populárními laxativy, nicméně je třeba si uvědomit i možná

rizika. Jedním z nich je ovlivnění absorpce řady léčiv, například ketoprofenu, verapamilu, digoxinu, propanololu, mnoha diuretik aj. (13).

Dávkování

Jednotlivá terapeutická dávka dle ČL 2009 je 0,6–1,2 g listové drogy ve formě vodného macerátu, podle jiných zdrojů až 2 g (14). V případě použití standardizovaného extraktu se údaje liší a pohybují se od 17 do 34 mg.

Rizika předávkování

Droga obsahuje v malém množství látky zvané sennanigriny, které jsou příčinou občasných vedlejších účinků. Mohou dráždit žaludeční sliznici a způsobovat nevolnosti a křeče. Větší rizika hrozí zejména při dlouhodobém užívání delším než dva týdny nebo při předávkování. Zde může dojít ke ztrátě normálních funkcí střeva, v důsledku změn ve vstřebávání látek (zejména solí) ze střeva dochází ke změnám v krevním obrazu, ovlivnění srdeční činnosti, v extrémních případech i poškození a selhání jater (15).

Při dlouhodobém podávání např. z důvodů hubnutí (bohužel dosti rozšířený omyl, laxativy není vstřebávání energetických látek ovlivněno) hrozí riziko vzniku závislosti. Organizmus postu-

pem času nereaguje na běžné dávky projímadla, a to vyvolává potřebu stále vyšších dávek. Při vysazení se pak dostavuje silná zácpa v důsledku nefunkčnosti střeva, může vzniknout syndrom dráždivého tračníku a další problémy (14, 15).

Senna je při správném dávkování pravděpodobně bezpečná droga i pro těhotné a kojící ženy a děti, i když většina evropských výrobců uvádí tyto skupiny pacientů mezi kontraindikovanými. Je to patrně z důvodů výše zmíněných komplikací při předávkování.

Vzhledem k mechanismu účinku je důležité nejen správné dávkování, ale i dostatečný přísun tekutin a solí. Používání senny by se měli vyvarovat pacienti se srdečními poruchami, nemocemi ledvin, jater, žaludku a střev (14, 15).

Ženšen (všehož ženšenový, aralkovitě; *Panax ginseng*, Araliaceae)

Všehož ženšenový (ženšen) je léčivá rostlina z východní Asie a je vysoce ceněna v čínské tradiční medicíně. Sušený kořen alespoň šestiletých rostlin má široké použití v geriatrici, používá se na podporu mentálních funkcí a je doporučován jako podpůrná léčba při Alzheimerově chorobě. Dále působí jako tonikum, afrodizia-

Tab. 4. Příklady volně prodejných léčivých přípravků a doplňků stravy s ženšenem

Obchodní název	Výrobce
Arkokapsle Ženšen cps. 45	Arkopharma Laboratories
Grešík kapky Ženšen 50 ml	Valdemar Grešík – Natura
JAMIESON Korejský ženšen 275 mg tbl. 100	Jamieson Laboratories
Nefdesanté Ženšen 200 mg cps. 60	Nef de Santé
Pharmaton Geriavit por. cps. mol. 30 nebo 100	Boehringer Ingelheim Pharma
ŽenŠen Sirup 100ml	S. P. Fiton
ŽenŠen tinktura 100ml	S. P. Fiton
Ženšenový životabudič K.K. Insam Indan 3g x 200	Mannyon Pharmaceutical Factory

kum při erektilních dysfunkcích, při chronické plicní obstrukční nemoci, mírně snižuje krevní tlak a hladinu cukru v krvi, pomáhá ženám v menopauze (19).

Za účinky jsou odpovědné bidesmosidické saponiny – ginsenosidy.

Dávkování

Jednotlivá dávka je 1 g podávána třikrát denně. V případě extraktu se doporučují dávky od 200 do 900 mg denně.

Rizika předávkování

Vzhledem k dlouhé tradici užívání ženšenu je tato droga považována za bezpečnou. Jako vedlejší účinek se často uvádí nespavost a excitovanost CNS. Méně často u citlivějších

osob může dojít k ovlivnění srdečního rytmu, kolísání krevního tlaku, bolesti hlavy, závratí, bolesti na hrudi atp. Rizika spočívají v dlouhodobém užívání delším než 6 měsíců, kdy kromě výše uvedených potíží hrozí i hormonální změny, poruchy menstruace, zvýšení krevního tlaku.

Při užívání ženšenu rovněž může dojít k ovlivnění účinnosti některých léčiv, např. inzulínu a kardioaktivních glykosidů (16, 17).

Vzhledem k vysoké ceně ženšenu se droga často falšuje, uměle staří fenylbutazonem či aminopyrinem a časté jsou i záměny za jiné druhy rodů *Eleutherococcus* a *Panax*. Při hodnocení výše zmíněných vedlejších účinků je třeba mít na paměti, že ne vždy se podařilo zjistit, jaký a jak kvalitní ženšen pacient užíval (17)

LITERATURA

- Halcón L, Milkus K. Staphylococcus aureus and wounds: A review of tea tree oil as a promising antimicrobial. *Am. J. Infect. Control* 2004; 32: 402–408.
- <http://www.gelair.com.au/pdf/RIRDC-Paper-Efficacy-and-Toxicity.pdf> (2. 9. 2015).
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV, et al. A review of the toxicity of Melaleuca alternifolia (tea tree) oil. *Food Chem. Toxicol.* 2006; 44: 616–625.
- Veien NK, Rosner K, Skovgaard G. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis* 2004; 50: 378–379.
- Villar D, Knight MJ, Hansen SR, et al. Toxicity of melaleuca oil and related essential oils applied topically on dogs and cats. *Vet. Hum. Toxicol.* 1994; 36: 139–142.
- Janssen IM, Sturtz S, Skipka G, et al. Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review. *Wien Med. Wochenschr.* 2010; 160: 539–546.
- Schweizer J, Hautmann C. Comparison of two dosages of ginkgo biloba extract EGb 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage Ib. A randomized, double-blind, multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49: 900–904.

- Oken BS, Storzbach M, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1409–1415.
- Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine* 2005; 12: 10–16.
- Koch E, Nöldner M, Leuschner J. Reproductive and developmental toxicity of the Ginkgo biloba special extract EGB 761* in mice. *Phytomedicine* 2013; 21: 90–97.
- Kissling GE, Haseman JK, Zeiger E. Proper interpretation of chronic toxicity studies and their statistics: A critique of "Which level of evidence does the US National Toxicology Program provide? Statistical considerations using the Technical Report 578 on Ginkgo biloba as an example". *Toxicol. Lett.* 2015; 237: 161–164.
- Izzo AI, Sautebin L, Rombola L, et al. The role of constitutive nitric oxide synthase in senna – and cascara – induced diarrhoea in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 323: 93–97.
- Laitinen L, Takala E, Vuorela H, et al. Anthranoid laxative influence the absorption of poorly permeable drugs in hu-

- man intestinal cell culture model (Caco-2). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 66: 135–145.
- Agarwal V, Bajpai M. Pharmacognostical and biological studies on senna & its products: an overview. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2010; 1: 1–10.
- Vanderperren B, Rizzo M, Angenot L, et al. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 1353–1357.
- Bensky D, Gamble A. *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica.* Eastland Press, 1986.
- Chan PC, Fu PP. Toxicity of Panax Ginseng – An Herbal Medicine and Dietary Supplement. *J. Food. Drug. Anal.* 2007; 15: 416–427.
- <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-113-tea%20tree%20oil.aspx?activeingredientid=113&activeingredientname=tea%20tree%20oil> (16. 12. 2015).
- <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-1000-ginseng,%20panax.aspx?activeingredientid=1000&activeingredientname=ginseng,%20panax> (16. 12. 2015).